

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фармакологии  
имени В.В.Закусова»**

*На правах рукописи*

**МЕТЛИНА МАРИАННА ВЯЧЕСЛАВОВНА**

**Субъективная оценка действия анксиолитиков афобазола и феназепам  
больными с тревожными расстройствами**

14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

14.01.06 - Психиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители -  
доктор медицинских наук, профессор Г.Г. Незнамов

кандидат медицинских наук О.А.Дорофеева

Москва 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Субъективный компонент действия психотропных препаратов и его структура.....	14
1.2 Методики оценки субъективного компонента действия психотропных препаратов.....	22
1.3 Физиологические и нейробиологические основы формирования субъективной оценки больными с психической патологией действия психотропных препаратов.....	27
1.4 Практическое применение показателей субъективной оценки психотропных препаратов у больных с психической патологией.....	37
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Характеристика исследованных больных.....	41
2.2 Изучаемые препараты и схема проведения исследования.....	50
2.3 Методы исследования.....	53
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АФОБАЗОЛА И ФЕНАЗЕПАМА У БОЛЬНЫХ ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	57
3.1. Клинико-фармакологические особенности действия афобазола при однократном и 14-ти дневном курсовом применении у больных с тревожными расстройствами разной структуры.....	57
3.2. Клинико-фармакологические особенности действия феназепама при однократном и 14-ти дневном курсовом применении у больных с тревожными расстройствами разной структуры.....	67

3.3 Сравнительная характеристика клинико-фармакологического действия и терапевтической эффективности афобазола и феназепам у больных с тревожными расстройствами.....77

ГЛАВА 4 СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ АФОБАЗОЛА И ФЕНАЗЕПАМА БОЛЬНЫМИ ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....81

4.1 Субъективная оценка действия однократной тестовой дозы и 14-ти дневного курсового применения афобазола у больных с тревожными расстройствами разной структуры.....81

4.2 Субъективная оценка действия однократной тестовой дозы и 14-ти дневного курсового применения феназепам у больных с тревожными расстройствами разной структуры.....83

4.3 Сравнительная характеристика субъективной оценки действия тестовой дозы 14-ти дневного курсового применения афобазола и феназепам больными тревожными расстройствами.....86

ГЛАВА 5 ВЗАИМОСВЯЗЬ СУБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ОДНОКРАТНОЙ ТЕСТОВОЙ ДОЗЫ АНКСИОЛИТИКОВ АФОБАЗОЛА И ФЕНАЗЕПАМА У БОЛЬНЫХ ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ С ОБЪЕКТИВНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ.....88

5.1 Взаимосвязь субъективной оценки однократной тестовой дозы афобазола у больных ГТР, ТФР и ТИР с личностно-типологическими особенностями, психопатологической структурой состояния, терапевтической динамикой психопатологических расстройств и клинико-фармакологическими эффектами препарата.....88

5.2 Взаимосвязь субъективной оценки однократной тестовой дозы феназепам у больных ГТР, ТФР и ТИР с личностно-типологическими особенностями, психопатологической структурой состояния, терапевтической динамикой психопатологических расстройств и клинико-фармакологическими эффектами препарата.....100

5.3 Сравнительная характеристика взаимосвязи субъективной оценки однократной тестовой дозы афобазола и феназепам у больных с тревожными расстройствами с объективными характеристиками.....	111
5.4 Прогностические возможности показателей СО тестовых доз афобазола и феназепам для оценки эффективности применения анксиолитиков у больных с тревожными расстройствами.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	121
ВЫВОДЫ.....	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования. Субъективный компонент** фармакологического действия психотропных препаратов наряду с объективными фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками имеет важное значение в реализации их терапевтического действия у больных в клинических условиях [121, 313, 396].

Значимость субъективного фактора подтверждается высокой плацебо-чувствительностью у больных с психической патологией, достигавшей 56-82,6% при тревожных расстройствах [41, 72, 212], 25-75% при аффективных нарушениях [185, 263] и 14-38% при шизофрении [261, 326], а также высокой частотой нонкомплаенса у 56-44% больных аффективными нарушениями и шизофренией [379], основной причиной которого в 30% являются субъективные факторы, отражающие негативную субъективную оценку действия принимаемой терапии [399].

Субъективный компонент действия лекарственных средств с теоретических позиций является сложной композицией, включающей клинико-фармакологический паттерн, представленный субъективным восприятием и интерпретацией физиологических изменений и внутренних ощущений, возникающих при применении препаратов, зависящий от механизмов их фармакологического действия, особенностей личности – типологических характеристик и текущего психопатологического состояния больных [40, 152, 235, 313], и социально-поведенческий, в виде сложившейся у каждого конкретного больного системы ценностей, внутренней картины болезни, индивидуального опыта применения лекарственных препаратов, особенностей отношения к психотерапии и терапевтическому процессу в целом [28, 84, 267, 290, 363, 420].

В современных исследованиях применяются различные многофакторные методики оценки субъективного компонента действия психотропных средств [297, 371]. Одним из информативных направлений исследования субъективного фактора в действии психотропных препаратов является применение методики

субъективной оценки (СО) однократной тестовой дозы препарата, предложенной в 1970-1980 годах Van Putten T. и May P.R. с соавторами [393]. Определено, что использование такой методологии позволяет прогнозировать индивидуальные особенности клинико-фармакологического действия препаратов, их переносимость и терапевтическую эффективность [13, 323, 347, 353, 397].

Фундаментальные исследования нейробиологических механизмов дисфорического нейрорептического ответа [401, 407], плацебо реакций [105, 163, 288, 336, 418, 431] и интероцептивных эффектов и сигнальных свойств психотропных препаратов [113, 132, 138, 214, 236, 344] позволяют предполагать сложный индивидуальный характер формирования связанных и определяемых ими субъективных эффектов действия препаратов у больных психическими нарушениями.

Клинические исследования СО больными действия нейролептиков, антидепрессантов и препаратов с анксиолитическими и стимулирующими свойствами показывают наличие индивидуальной палитры соотношений субъективных и объективных параметров действия для каждого препарата [13, 51, 52, 205, 313, 347].

Таким образом, субъективная оценка больными действия психотропных средств может отражать объективные закономерности их терапевтических эффектов и эффективность терапии и рассматриваться в качестве клинико-фармакологической характеристики их действия [15, 23, 349, 354, 410], являясь одной из мишеней медикаментозной терапии больных [227], воздействие на которую повысит эффективность лечения больных с психической патологией [253, 290].

**Степень разработанности.** В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» ранее проведено исследование субъективной оценки бензодиазепинов и препаратов, сочетающих в себе анксиолитические и стимулирующие свойства, у больных с тревожно-астеническими расстройствами. Было установлено, что у каждого препарата имеется индивидуальный спектр соотношений субъективных и объективных параметров их действия, а также показана принципиальная

возможность применения показателей СО тестовых доз препаратов для прогноза эффективности терапии больных при тревожно-астенических состояниях [40, 53, 323].

Дальнейшее проведение исследования сравнительного изучения СО действия небензодиазепинового анксиолитика афобазола и бензодиазепинового анксиолитика феназепама с различающимися механизмами действия, спектром фармакологической активности и сигнальными свойствами является целесообразным для получения дополнительных характеристик и особенностей фармакологического действия препаратов у больных с разным уровнем тревожных расстройств - генерализованными тревожными, тревожно-фобическими и тревожно-ипохондрическими нарушениями. Ранний прогноз эффективности афобазола и феназепама при тревожных расстройствах по показателям СО больными тестовых доз позволит оптимизировать терапию, применяя персонафицированный подход, у больных с расстройствами невротического уровня.

Исследование выполнено в рамках подтемы НИР «Усовершенствование дизайна и методических основ клинико-фармакологических исследований новых анксиолитических и антидепрессивных средств с учетом их возможных мультитаргентных механизмов и принципов информативного алгоритма поиска терапевтически эффективных доз» в рамках темы государственного задания НИИ фармакологии имени В.В. Закусова №0521-2019-0002 «Разработка новых средств и методов фармакотерапии тревожных расстройств и депрессивных состояний».

**Цель работы** - клинико-фармакологический анализ субъективной оценки действия анксиолитиков афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами разной структуры.

**Задачи исследования:**

1. Изучение субъективной оценки действия афобазола и феназепама при однократном и курсовом 14-ти дневном применении больными с тревожными расстройствами разной структуры: генерализованным тревожным (ГТР), тревожно-фобическим (ТФР) и тревожно-ипохондрическим (ТИР) расстройствами.

2. Изучение зависимости субъективной оценки действия афобазола и феназепама от личностно-типологических особенностей и психопатологической структуры состояния у больных с тревожными расстройствами.

3. Анализ соотношений показателей субъективной оценки однократной тестовой дозы афобазола и феназепама с особенностями клинико-фармакологического действия анксиолитиков и терапевтической эффективностью препаратов у больных с тревожными расстройствами.

4. Определение возможности и способа прогноза терапевтической эффективности афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами по показателям субъективной оценки однократной тестовой дозы препаратов.

**Научная новизна.** Впервые получены профили субъективных оценок действия тестовых доз и длительного применения анксиолитиков афобазола и феназепама больными с тревожными расстройствами разной структуры (генерализованным тревожным, тревожно-фобическим и тревожно-ипохондрическим).

Определен преимущественный вклад в субъективную оценку действия афобазола и феназепама разных объективных составляющих: индивидуально-типологических характеристик больных, структуры их психопатологического состояния и преобладающих клинико-фармакологических эффектов препаратов у больных с тревожными нарушениями в зависимости от структуры психопатологического состояния.

Определены показатели СО тестовых доз, информативные для клинико-фармакологической характеристики афобазола и феназепама, и диапазоны их значений для прогноза эффективности последующей терапии у больных с тревожными расстройствами.

Впервые подтверждена возможность прогноза терапевтической эффективности афобазола и феназепама при тревожных расстройствах методом бинарного логистического регрессионного анализа и получены формулы прогноза эффективности по показателям субъективной оценки их тестовых доз.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные для каждого анксиолитика профили субъективных оценок и палитра соотношений с объективными характеристиками их действия свидетельствуют, что субъективная оценка является одной из дополнительных характеристик клинико-фармакологического действия препаратов и имеет прогностическую роль для оценки эффективности последующей терапии, что способствует внедрению персонифицированного подхода и повышению эффективности лечения больных с тревожными расстройствами.

По результатам нового способа прогнозирования эффективности лечения больных с тревожными расстройствами анксиолитиком афобазолом по показателям СО его тестовых доз получен патент на изобретение «Способ прогноза терапевтической эффективности анксиолитика афобазола у больных с тревожными расстройствами» (РФ №2736391 от 16.11.2020).

**Методология и методы исследования.** Для решения поставленных в работе цели и задач применялись стандартизованные методики изучения субъективной оценки и объективных характеристик - индивидуально-типологических особенностей больных (СМИЛ и ЛОБИ), их психопатологического состояния и терапевтического действия афобазола и феназепам (HDRS, ШОВС, НАМ-А, MFI-20, ВАШ-А, тест Спилбергера-Ханина, методика оценки САН, исследование когнитивных способностей Jacobs, CGI), а также методы математической статистики.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Субъективная оценка больными действия тестовой дозы афобазола характеризуется высоким показателем переносимости и широким диапазоном значений у больных ГТР, ТФР и ТИР, а СО феназепам - высокими значениями у больных ГТР и низкими – у больных ТИР. Субъективная оценка 14-ти дневного применения афобазола характеризуется высокими значениями показателей у больных ГТР, и низкими – у больных ТИР, а СО феназепам – низкими показателями у больных ГТР, ТФР и ТИР.

2. Субъективная оценка афобазола определяется преимущественным вкладом личностных черт больных, а субъективная оценка действия феназепама - тяжестью и выраженностью основных проявлений психопатологического состояния больных.

3. Субъективная оценка взаимосвязана с фармакологическими эффектами препаратов: для афобазола - преимущественно с параметрами стимулирующего действия, а для феназепама - с анксиолитическим и гипно-седативным действием.

4. Интегральные показатели СО тестовых доз - активирующего и успокаивающего действия для афобазола в диапазоне от +6 до +11 и от 0 до +3 баллов, переносимости и желания продолжить прием для феназепама в диапазоне от +9 до +11 и от -11 до +6 баллов, информативны для прогноза высокой и низкой эффективности терапии анксиолитиками при тревожных расстройствах.

5. Выведенные формулы прогноза позволяют рассчитать терапевтическую эффективность анксиолитиков афобазола и феназепама по показателям СО их тестовых доз при тревожных расстройствах.

**Степень достоверности.** Достоверность полученных результатов исследований подтверждается достаточным объемом изученной выборки, применением стандартизованных методов клинико-фармакологического исследования, использованием референтных препаратов и методов статистической обработки результатов адекватно поставленным задачам работы.

**Апробация результатов.** Результаты работы были доложены на 6-й Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2015 г.); 26th European Congress of Psychiatry (France Nice, 2018 г.); V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018 г.); 32nd ECNP Congress, (Denmark, Copenhagen, 2019 г.); межлабораторной конференции ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, 2020 г.), научно-практической конференции в ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, 2020 г.).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 8 статей, из них 4 в журналах, входящих в перечень ВАК, и 12 тезисов в материалах российских и международных конференций, получен 1 патент на изобретение.

**Личный вклад автора.** Автор работы является основным исполнителем всех этапов проведенного исследования и анализа литературных данных по теме диссертации, проводил практическую часть исследовательской работы, анализ полученных данных, статистическую обработку и обобщение полученных результатов. При активном участии автора подготовлены публикации и патент на изобретение по результатам диссертационной работы.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 185 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав с результатами и их обсуждением, заключения, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 431 источника. Диссертация содержит 12 рисунков и 38 таблиц.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В клинической и экспериментальной фармакологии и психофармакотерапии в оценке действия психотропных препаратов в основном учитывают их фармакологические свойства, определяемые фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками. Однако в некоторых исследованиях показано отсутствие зависимости между фармакокинетическими характеристиками действия препарата при однократном применении и клиническим улучшением состояния у больных с психической патологией [224, 225, 276, 395]. Лекарственное средство после применения больным попадает в сложную целостную нейробиологическую систему организма человека, функционирование которой зависит от генетических, био- и нейрохимических, физиологических параметров, а также сформированных с течением жизни когнитивно-поведенческих особенностей больного [104], связанных с влиянием окружающей среды. Можно полагать, что в оценке действия психотропных препаратов важную роль играет влияние самого больного, его оценка действия препарата [87, 253, 299, 317, 394], обобщенная в субъективный фактор действия лекарственных средств, представленный индивидуальным сознательным и подсознательным восприятием основных и нежелательных эффектов препаратов больными.

Роль субъективного фактора в оценке действия психотропных препаратов остается недооцененной [87, 189]. Отрицательная субъективная оценка больными вносит весомый вклад в приверженность к терапии и, соответственно, ее эффективности [398]. Как показывают литературные данные, около 49% пациентов с психическими расстройствами не придерживаются рекомендаций врача о необходимости приема психотропных препаратов, из них 25-70% больных с шизофренией [165, 175, 249, 281, 325], 50% с депрессивными расстройствами, 44% с биполярным расстройством [379]. Самостоятельно отменяют назначенные препараты до 70% больных в течение первых 18 месяцев приема терапии, из них 26% больных - на 1-2 неделе лечения, 42% больных - в течение 1 месяца

применения [266], 50% - в последующие 6 месяцев [274] и только 6 % больных через 3 года выполняют предписанную терапию [11]. При аффективных расстройствах 32% больных сообщали о частичном соблюдении предписанного режима нормотимического лечения в течение 1 месяца терапии, а 50% больных не соблюдали режим приема лекарств в последующие 2 года наблюдения [378].

Изучение современных литературных источников позволило выделить основные причины отсутствия приверженности в терапии и нонкомплаенса у больных с психическими нарушениями аффективного спектра и шизофренией. Установлено, что субъективное отрицательное отношение к лекарственным препаратам, ощущаемые нежелательные эффекты психотропных препаратов [305, 380, 399] и, в частности, субъективная дисфорическая реакция в начале применения нейролептической терапии [253, 319] у 30% больных ухудшали терапевтическую эффективность лечения и приверженность к назначаемой терапии. Позитивное отношение к терапии с пониманием наличия заболевания и необходимости принимать лечение, доверительные отношения с врачом и социальная поддержка, особенно у молодых больных, по результатам субъективных шкал оценки действия терапии, вносят весомый вклад в терапевтическую эффективность психических расстройств [95, 101, 102, 296, 304, 380].

Результаты плацебо-контролируемых клинических исследований и целенаправленного изучения действия плацебо свидетельствуют о том, что субъективные факторы в значительной мере определяют эффективность психофармакотерапии [27, 105]. Частота субъективно отмечаемого плацебо-эффекта у больных психическими расстройствами по одним данным составляет от 10 до 60% [369], а по другим - более 65% [3, 72]. Наиболее выражен плацебо эффект у больных с аффективными и тревожными расстройствами [119, 411] и зависит от тяжести их состояния [245, 416]. Мета-анализ клинических исследований депрессивных расстройств свидетельствует, что плацебо-ответ составляет до 75% положительного действия антидепрессантов [185, 246, 300]. Другие авторы показали устойчивость ответа на плацебо в течение 12 недель непрерывного его приема у 79% больных депрессией, что свидетельствует о длительном эффекте

антидепрессивного ответа плацебо [241]. В исследовании действия анксиолитиков у больных, получавших плацебо, состояние оставалось стабильным после прекращения его приема, по сравнению с больными, получавшими бензодиазепиновый анксиолитик алпразолам, после отмены которого отмечался рецидив психопатологических нарушений до исходного уровня [94, 333], что указывает на то, что ответы плацебо при аффективных и тревожных расстройствах действительно могут быть длительными и клинически значимыми.

Высокая плацебочувствительность у больных с тревожными расстройствами, составляющая до 60% [212, 240, 338, 386], а по отдельным данным до 82,6% [41], указывает на необходимость изучения субъективного компонента действия психотропных препаратов.

### **1.1 Субъективный компонент действия психотропных препаратов и его структура**

Объективная оценка действия психотропных препаратов, проводимая врачом при применении различных клинических шкал и методик, часто связана с оценкой динамики психопатологических симптомов и эффективности лечения больных. Субъективная оценка действия психотропных препаратов отражает субъективное состояние больного, которое зависит не только от клинических эффектов препаратов, но и от его интерпретации физиологических изменений при использовании лекарственных средств. Первые клинические изучения субъективного восприятия действия препаратов, проводимые на нейролептиках, показали, что у некоторых больных возникает субъективно воспринимаемое нейролептически индуцированное действие, так называемая «акинетическая депрессия» [393], «поведенческая токсичность» [153], «дисфорический субъективный ответ» [382, 393], «психическая сторона эффекта экстрапирамидных симптомов» [124], «нейролептическая индуцированная ангедония» [422], «нейролептическая дисфория» [157], «синдром индуцированного нейролептическим дефицита» [250, 264], «когнитивный и эмоциональный синдром Паркинсона» [270], «измененное субъективное состояние после нескольких доз нейролептика» [86]. Подобные состояния больных связывали с нейролептическими

нежелательными эффектами, полагая, что действие нейролептических препаратов приводит к изменениям функционального состояния рецепторного аппарата нейронов, влияет на двигательную сферу, когнитивные и эмоциональные способности больных, вызывая у них субъективную интерпретацию действия психотропных средств [86, 146, 314, 315].

В дальнейшем факторы, связанные с субъективной оценкой действия психотропных препаратов, в частности нейролептиков, были интегрированы в концептуальную модель субъективного компонента действия лекарственных средств, включающую пять параметров - психическое функционирование, соматическое состояние больного, его эмоциональную регуляцию, самоконтроль и социальный статус [316]. Выделенные факторы субъективного компонента действия в дальнейшем были объединены и расширены взаимосвязанными характеристиками - исходное психопатологическое состояние и его терапевтическая динамика, стадия и тяжесть заболевания, соматические, аффективные и когнитивные нежелательные эффекты препаратов и связанными с ними нарушения у больных, сопутствующий дистресс, отношение к фармакологическому лечению, понимание наличия заболевания и необходимости принимать лечение, психосоциальные факторы и поддержка родных [253, 255]. Таким образом было показано, что субъективный компонент действия препаратов связан не только с фармакологическим действием лекарственных средств, но также и с личностными и социальными особенностями больных [424]. Однако, вклад разных составляющих субъективного компонента действия психотропных препаратов в оценку терапевтических эффектов различался [291]. Можно полагать, что субъективный компонент действия психотропных препаратов является дополнительным параметром действия, улучшающим понимание и интерпретацию объективных данных и приводящим к формированию завершенной целостной картины фармакологического действия лекарственных средств [194, 365].

Вклад психопатологического состояния больных в субъективный компонент действия психотропных лекарственных средств определяется наличием корреляционных зависимостей показателей субъективных и объективных оценок

действия препаратов [81, 146, 171, 228, 360]. Субъективная оценка действия типичных и атипичных нейролептиков больными шизофренией взаимосвязана с показателями психопатологического состояния, являясь важным дополнением к объективной оценке их действия [211]. При этом оценка действия препарата врачом и больными по данным некоторых авторов сопоставимы [70, 80, 181].

Субъективная дисфорическая оценка действия типичных нейролептиков и субъективное негативное отношение к терапии нейролептиками больными шизофренией коррелирует с проявлениями их психопатологического состояния [77, 123, 235, 296, 337, 350, 361, 420], меньшей длительностью заболевания [91, 248, 398], и частотой обострений [309]. Субъективная оценка седативного действия атипичных нейролептиков связана с большей выраженностью позитивных и негативных симптомов шизофрении [198, 201].

Субъективное благополучие больных [144, 316, 318, 373, 420], субъективная оценка качества жизни [122, 171, 199, 230, 413] и социального и глобального функционирования [128] при применении нейролептической терапии коррелируют с проявлениями психопатологии, симптомами нейролептического дефицита [217] и параметрами депрессии при шизофрении, что предполагает взаимосвязь субъективной оценки с аффективным состоянием [146, 242, 283, 290, 312]. Депрессивные, негативные симптомы и раздражительность показали взаимосвязь субъективных и объективных характеристик только в острой фазе заболевания [228].

Субъективное благополучие больных шизофренией имеет обратные взаимосвязи со степенью выраженности состояния и тяжестью симптомов [86, 123, 180, 182, 200, 252, 360, 406], особенно, когда тяжесть состояния определяется субъективно [314, 363].

Субъективная оценка больными с аффективными расстройствами действия препаратов взаимосвязана с объективными параметрами их состояния. Установлено, что седативные субъективные эффекты имипрамина и диазепама коррелировали с тяжестью депрессии [334], субъективная оценка действия эсциталопрама [135], кломипрамина, мапротилина [347] - с симптомами депрессии,

а субъективное негативное отношение к лечению - с количеством острых эпизодов и тяжестью состояния больных с биполярным аффективным расстройством [293].

Субъективная оценка больными тревожно-астеническими и тревожными расстройствами действия ладастена [51], атипичного анксиолитика афобазола [52] и бензодиазепинового анксиолитика феназепама [40] была связана с основными проявлениями психопатологического состояния. Субъективная оценка действия бензодиазепиновых анксиолитиков коррелировала с психофизиологическими параметрами памяти и зрительно-моторной реакции у здоровых добровольцев [127, 151, 166] и с параметрами ЭЭГ у больных с тревожными расстройствами [40], а СО действия тестовой дозы леводопы взаимосвязана с психофизиологическими параметрами зрительно-моторной реакции у больных болезнью Паркинсона [187].

Awad A. G., наряду с психопатологическим состоянием, отмечал важную роль индивидуальных характеристик личности больных в формировании субъективной оценки действия психотропных препаратов [86]. Субъективное благополучие и удовлетворенность жизнью определяются личностными особенностями с корреляционными связями в наибольшей степени с чертами характера, такими как невротизм и экстраверсия [364]. Оценка субъективного благополучия больными связана на 80% с генетическими факторами личности [321], положительная субъективная оценка качества жизни больными, предопределяется на 50% генетическими чертами характера, связанных с оптимизмом [384].

Субъективная оценка приверженности к лечению и субъективное отношение к терапии нейролептиками больными шизофренией и аффективными расстройствами связаны с особенностями темперамента и личности. Наличие раздражительности в темпераменте приводит к отрицательному, а гипертимности или депрессивности - к позитивному субъективному отношению к терапии. Больные с личностной тревожностью и циклотимичностью наиболее подвержены нежелательным эффектам с низкой субъективной переносимостью и приверженностью к лечению [93, 221]. Высокие показатели невротизма и низкие экстраверсии связаны с худшим субъективным благополучием больных и

субъективной приверженностью к лекарственным препаратам вне зависимости от выраженности психотических или депрессивных симптомов [152]. Показатели приятности и добросовестности больных связаны с хорошей приверженностью [89], а импульсивности, ангедонии, желания поиска новых ощущений - с недостаточной приверженностью к лечению психотропными препаратами [272, 273].

Субъективная оценка действия психотропных препаратов подростками с синдромом дефицита внимания и гиперактивности связана с их личностными характеристиками. Обособленность, обратная сторона привязанности, взаимосвязана с отрицательной субъективной приверженностью к терапии, интроверсия связана с положительным отношением к заболеванию и терапии, [158], а высокая экстраверсия и низкий невротизм положительно связаны с субъективным благополучием [160].

Субъективная оценка больными с хроническими заболеваниями также связана с личностными характеристиками больных. Большая экстраверсия, приятность, открытость, добросовестность, оптимизм и чувство согласованности связаны с высокой субъективной оценкой качества жизни (психологического и социального функционирования), а больший невротизм и негативизм были связаны с низкой его оценкой [209].

Низкая субъективная переносимость антидепрессантов больными с депрессивным расстройством связана с истероидным типом личности, а позитивная субъективная оценка переносимости терапии - с шизоидным типом личности [13].

Субъективная оценка действия тестовых доз анксиолитиков и препаратов со стимулирующим действием больными тревожно-астеническими расстройствами связана с индивидуально-типологическими характеристиками личности, такие как сенситивность, депрессивность, невротизм и импульсивность [51].

Субъективная оценка действия препаратов больных взаимосвязана с личностными особенностями, характеризующие чувствительность к плацебо и связанную с ней плацебо-реактивность, отражающую способность к изменениям и

пластичность нервных процессов [28]. Больные с высокой плацебо-чувствительностью отличаются экстравертированностью, тревожностью, эмоциональной лабильностью, склонностью к зависимостям, социальному консерватизму, высоким уровнем комплаентности и внушаемости [27], доверчивости и раскрепощенности [72].

Психотропные лекарственные препараты имеют широкий спектр побочных эффектов, которые могут причинять физический и психологический дискомфорт. Результаты влияния физических и психических неблагоприятных эффектов на субъективную оценку действия препаратов у больных противоречивы. Рядом авторов отмечено, что негативное отношение больных к действию препарата, как правило, связано с большей выраженностью нежелательных эффектов [77, 170, 179, 200, 203, 234, 248, 254, 286, 394]. Однако другие исследователи не смогли продемонстрировать связь между субъективной оценкой отношения больных к терапии и побочными эффектами препаратов [123, 141, 172, 201, 359].

Дисфорический субъективный ответ действия тестовых доз типичных нейролептиков [337, 371] больными шизофренией связан с их побочными, например экстрапирамидными, эффектами как наиболее часто встречаемыми, что ухудшает субъективное отношение больных к терапии [179, 356].

Низкая субъективная оценка отношения к препаратам и субъективное благополучие больных шизофренией связаны с возникающими нежелательными эффектами действия нейролептиков - экстрапирамидными, седативными, эмоциональным уплощением [116, 168, 222, 235, 420], сексуальной дисфункцией [99, 168, 234] и вегетативными нарушениями [228, 243].

Позитивная субъективная оценка отношения к терапии больными шизофренией действия нейролептиков в ряду оланзапин - рисперидон - галоперидол снижалась в связи с нежелательными экстрапирамидными эффектами более выраженными у типичного нейролептика [82, 84, 176]. Положительную субъективную оценку действия атипичных нейролептиков клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина связывали с их меньшей нейролептической

дисфорией и нейрокогнитивным дефицитом [306] при их применении и лучшей субъективной переносимостью и благоприятным профилем нежелательных эффектов по сравнению с действием типичных нейролептиков [82, 84, 197, 227, 253, 314, 316, 405], что подтверждает связь субъективной оценки с объективными фармакологическими характеристиками действия психотропных препаратов [371].

Отрицательная субъективная переносимость антидепрессантов совпадает с объективно оцениваемыми врачом нежелательными эффектами у 70% больных депрессивным расстройством. Снижение субъективной переносимости препаратов отмечается больными в ряду тианептин > флуоксетин > венлафаксин > амитриптилин, что связано с нежелательными эффектами и ухудшением основной аффективной симптоматики (снижение настроения, эмоциональное безразличие, напряженность и беспокойство), а также с когнитивными расстройствами (снижение памяти) и проявлениями «поведенческой токсичности» (усталость и утомляемость) при их применении с максимальной выраженностью у трициклических антидепрессантов [9, 13].

Когнитивные функции, связанные с пониманием и осознанием больным своего заболевания, «правильным отношением к болезненным изменениям в себе» [265, 339, 414], осведомленностью о симптомах, последствиях болезни и изменениях в организме больного и необходимости лечения, отражают высокую значимость субъективного фактора в оценке действия психотропного лечения больными [279, 283].

Отрицательная субъективная переносимость и отношение к терапии антипсихотическими препаратами связаны с негативными субъективными суждениями и меньшим пониманием [54, 85, 86, 116, 154, 268], а положительная СО действия нейролептиков коррелирует с высоким пониманием факта заболевания и необходимости лечения больными с шизофренией [95, 101, 102, 192, 235, 238, 296, 361, 420] и биполярным расстройством [304, 380].

Позитивное субъективное отношение к действию лекарственной терапии и улучшение социального функционирования и качества жизни на фоне лечения связано с исходным высоким уровнем понимания у больных шизофренией [77, 78,

172, 234, 280, 296, 361]. Однако при острой шизофрении хорошее субъективное понимание связано с низкой оценкой качества жизни, в связи с «правильным» критичным отношением больных к изменениям функционирования и возможным ухудшением их социальной роли [232].

Субъективная оценка благополучия больных, позитивного отношения к действию атипичных нейролептиков арипипразола, zipразидона, палиперидона, оценка качества жизни больными шизофренией была выше, чем при применении типичных нейролептиков. Высокие показатели субъективной оценки действия атипичных нейролептиков связывали с положительным опытом их применения [363], осведомленностью и ожиданиями больных преимущества новых современных методов терапии [82, 84, 356, 423], а низкие субъективные оценки больных связаны с недостаточной осведомленностью и отрицательным опытом [267] или его отсутствием [167]. Субъективная оценка отношения больных к действию типичных антипсихотических препаратов была ниже, чем к атипичным нейролептикам, в связи с ощущением, что эти лекарства менее эффективны, более вредны и опасны [141, 233, 317, 361, 403].

Социальные факторы, включающие поддержку друзьями и близкими, возможность работать и иметь доход, позитивную атмосферу дома, также связаны с качеством жизни и участвуют в формировании субъективной оценки больными с психической патологией [357–359].

Субъективное благополучие связано с когнитивными функциями больных шизофренией, с данными психофизиологических параметров концентрации внимания, рабочей и вербальной памяти и познания [373], а СО отношения к терапии - с вербальной рабочей памятью, памятью на удержание [182, 249, 390].

Таким образом, субъективный компонент действия психотропных препаратов имеет сложную структуру, включающую клинико-фармакологическую составляющую, обусловленную формированием индивидуальных эффектов препаратов, связанных с субъективной оценкой, зависимой от их фармакологической активности, механизма действия, сигнальных свойств препаратов, особенностей личностно-типологических характеристик и текущего

состояния больных, а также социально-зависимую составляющую в виде сложившейся у каждого конкретного пациента системы ценностных ориентаций, связанных с субъективной картиной болезни, особенностями отношения к лекарственной терапии и применению психотропных средств [37, 47].

## **1.2 Методики оценки субъективного компонента действия психотропных препаратов**

Изучение субъективного фактора действия психотропных препаратов проводится с применением субъективных шкал оценки действия препаратов у больных психическими расстройствами. Систематизация разработанных методик оценки субъективного компонента действия психотропных препаратов может быть основана на их применении в начальные периоды терапии или при длительном лечении.

Оценка субъективного фактора действия психотропных препаратов в первые дни терапии проводится с использованием методологии оценки действия препаратов в однократных тестовых дозах или в первые дни терапии. Применяются методики, вопросники и визуально аналоговые шкалы субъективной оценки и ответа больных, выраженные в баллах или открытой форме.

1. Визуально аналоговая шкала субъективной оценки успокоительного действия однократных доз анксиолитиков [114]. Данная шкала использовалась для изучения субъективно оцениваемого седативного эффект бутобарбитала и флуразепама по сравнению с оценкой действия плацебо у здоровых лиц.

2. Шкалы субъективной оценки начального дисфорического ответа действия нейролептиков у больных шизофренией. Дисфорическая субъективная реакция представляет собой отрицательную аффективную реакцию в течение первых 4 - 48 часов после применения тестовой доз нейролептика и оценивается шкалами нейролептической дисфории, индекса лекарственного ответа и отношения к лекарственным средствам [253].

- Шкала нейролептической дисфорической реакции Neuroleptic disphoria scale (NDS), разработанная основоположниками клинического изучения субъективной оценки действия нейролептиков P.R.A. May и T. Van Putten, отражает

субъективное мнение больного шизофренией о действии препарата в баллах в виде позитивного ответа или отрицательной дисфорической оценки действия тестовой дозы хлорпромазина в первый день применения [393]. Авторами были показаны прогностические возможности субъективной оценки тестовых доз препарата для эффективности дальнейшего его применения при шизофрении.

- Шкала индекса лекарственного ответа Drug Attitude Inventory (DRI) [382, 383] отражает в баллах субъективную оценку больными симптомов депрессии, тревоги, чувства вины, недоверия, враждебности, суицидальных мыслей и действий при применении типичных нейролептиков. Было показано, что отрицательные субъективные оценки связаны с дисфорическим нейролептическим ответом и являлись плохим краткосрочным прогностическим критерием терапии шизофрении.

- Шкала - опросник отношения к лекарственной терапии Drug Attitude Inventory (DAI-10 и DAI-30) состоит из вопросов [204], оценивающих в баллах субъективный ответ действия тестовой дозы нейролептиков у больных шизофренией через 4-48 часов, а также дополнительных вопросов, характеризующих отношение к заболеванию, контролю здоровья и к применяемому нейролептическому лечению. Авторы разделили субъективный ответ тестовой дозы препарата, ранний клинический ответ, появление нежелательных эффектов и показали прогностические возможности шкалы для предикции терапевтического ответа последующего применения нейролептиков [203–205].

3. Шкала субъективной оценки больным действия однократных доз препаратов используется для оценки в баллах переносимости, желания продолжить прием препарата, активирующего и успокаивающего их действия через 3 часа после их применения. Авторами данной методики показаны различия спектров субъективных оценок действия бензодиазепинов (феназепам, гидазепам, уксепам), мексидола, афобазола [52, 57, 323] и ладастена у больных с неврастенией и тревожными расстройствами [51], индивидуальная палитра субъективных и объективных характеристик действия препаратов и принципиальная

предикционная возможность показателей субъективной оценки тестовых доз для эффективности последующей терапии больных.

4. Шкала субъективного ответа больных шизофренией действия антипсихотических препаратов The Subjects' Response to Antipsychotics (SRA), представленная полуструктурированным интервью из 74 вопросов, применяется на 1 неделе терапии. Авторы утверждают, что субъективная оценка больными переносимости типичных и атипичных нейролептиков отражает положительные и отрицательные нежелательные эффекты (выраженность седативного действия и сонливости, наличие экстрапирамидных симптомов, аффективного уплощения и снижения общительности, изменения веса и либидо), которые влияют на физическое, психическое состояние и социальное функционирование больных шизофренией [425].

5. Шкала удовлетворенности антипсихотическими препаратами Satisfaction With Antipsychotic Medication Scale (SWAM) [362], включающая 40 вопросов, применяется на 1 неделе терапии и отражает субъективную оценку больными понимания заболевания, необходимость принимать лечение, отношения к терапии, исходу заболевания и терапевтический альянс с врачом.

Для субъективной оценки больными длительного действия препаратов используются следующие вопросники и визуально аналоговые шкалы.

1. Шкала субъективного благополучия Subjective Well-being under Neuroleptics (SWN-K, SWN), включающая 20 или 38 пунктов, предназначена для субъективной оценки аффективных, когнитивных и двигательных нарушений и нежелательных эффектов действия нейролептического лечения и их влияния на психическое и физическое функционирование, социальное взаимодействие, эмоциональную регуляцию и самоконтроль больных шизофренией. Авторами показана значимая роль субъективного фактора в оценке эффективности длительной терапии [316].

2. Шкала индивидуальной оценки переносимости лечения Personal Evaluation of Transitions in Treatment (PETiT) больными шизофренией предназначена для субъективной оценки нежелательных явлений и переносимости

антипсихотических препаратов при длительной терапии. Авторы связывали положительную субъективную переносимость действия нейролептиков с высокой приверженностью к антипсихотической лекарственной терапии и ее позитивным влиянием на качество жизни больных шизофренией и отдаленные результаты терапии [403].

3. Визуально аналоговая шкала субъективного отношения к нейролептическим препаратам (ANT) больных шизофренией, близкая к шкале отношения к терапии DAI, используется для оценки прогноза приверженности к лекарственной терапии [223].

4. Вопросник отношения к стабилизаторам настроения Lithium Attitudes Questionnaire (LAQ) [193] включает 19 вопросов об эффективности, отношении к терапии, нежелательным эффектам, критичности к своему состоянию у больных с аффективными расстройствами. Разработчики шкалы показали, что высокая субъективная оценка свидетельствует о лучшей преемственности и приверженности терапии литием.

5. Шкала-опросник самооценки приверженности к лекарственным препаратам Medication Adherence Rating Scale (MARS) больных с психическими расстройствами, состоящая из вопросов шкалы отношения к лекарственной терапии DAI и самооценки приверженности к терапии, отражает субъективную оценку отношения, самочувствия при применении терапии, оценку больными соблюдения и соответствия рекомендациям врача [303, 391].

6. Шкала оценки влияния лекарств Rating Of Medication Influences (ROMI), состоящая из разделов связанных с соблюдением и несоблюдением применяемого лечения, отражает уровень комплаенса и приверженность к назначенной терапии [362, 415].

7. Шкала-опросник субъективного отношения и убеждений о лекарственных препаратах Beliefs About Medicines Questionnaire (BMQ) у больных с хроническими заболеваниями оценивает отношение к применяемым препаратам и лечению в целом, отражая субъективную оценку убеждений о необходимости принимать терапию и ее безопасность [207].

8. Шкала неосведомленности и неосознанности психического расстройства Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD) применяется для оценки различных аспектов проявлений болезни - понимания наличия психического заболевания, социальных последствий обострений, необходимости применения терапии для уменьшения симптомов при шизофрении и шизоаффективном расстройстве. Исследования, проведенные с использованием данной методики показали, что субъективная оценка может быть предиктором комплаенса и преемственности длительного лечения [79].

9. Шкалы оценки качества жизни: краткая шкала оценки качества жизни SF-36 [412], представляющая собой субъективную оценку здоровья при хронических заболеваниях; краткий опросник субъективной оценки качества жизни ВОЗ (WHOQOL-BREF), характеризующий физическое и психическое благополучие, самооценку, микросоциальную поддержку и социальное благополучие [184]; шкала субъективной оценки качества жизни SQoL [196] больных шизофренией как субъективных (физическое, психическое состояние), так и объективных аспектов (социальных контактов, возможности общения, работо- и трудоспособности); шкала самооценки качества жизни при шизофрении SQLS с оценкой психологического состояния, мотивации, побочных эффектов [421]; шкала самооценки влияния заболевания на качество жизни Sickness Impact Profile SIP [109], отражающая субъективную оценку больными влияния болезни на трудоспособность и работоспособность; шкала самооценки психического здоровья The Avon Mental Health Measure [211].

10. Шкалы субъективной оценки больными нежелательных эффектов действия психотропных препаратов: шкала самооценки нежелательных эффектов нейролептических препаратов Ливерпульского Университета Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNSERS) [140] и шкала субъективной оценки больными нежелательных эффектов действия нейролептиков UKU-SERS-Pat [269], частично основанные на вопросах шкалы оценки побочного действия лекарственных препаратов UKU, охватывают субъективную оценку

психологических, неврологических, вегетативных и гормональных нежелательных явлений при шизофрении.

Таким образом, шкалы субъективной оценки больными тестовой дозы или длительного применения психотропных препаратов отражают влияние разных составляющих субъективного компонента действия препаратов, такие как фармакологические эффекты, их переносимость, психопатологические, психологические и социальные параметры больных, и используются для изучения и анализа субъективного фактора действия лекарственных средств [84, 128, 253].

### **1.3 Физиологические и нейробиологические основы формирования субъективной оценки больными с психической патологией действия психотропных препаратов**

Субъективный компонент действия психотропных препаратов представляет собой интегральную оценку, отражающую взаимосвязь факторов, связанных с больным – его личностно-типологическими характеристиками, особенностями психопатологического состояния, и с фармакологическим действием лекарственных препаратов, и с влиянием внешних социальных факторов. Таким образом, можно полагать, что биологические основы формирования субъективного компонента действия препаратов определяются несколькими механизмами составляющих его компонентов, которые объединяются в единую систему.

Субъективный компонент действия препарата может быть рассмотрен с позиции рефлекторной деятельности ЦНС, в результате которого возникает субъективное ощущение, а также с позиции сложного когнитивного процесса «опознания», узнавания [7, 12], при котором человек «выбирает» и «активно ищет действие стимула», имеющее для него определенное значение и эмоционально-личностный смысл. Таким образом, перцептивный образ, сформировавшийся в результате взаимодействия стимула и соответствующего отдела головного мозга человека, имеет субъективные характеристики, отражающие личностную интерпретацию ощущений, и «категории» [14] – врожденные, трудно описываемые, связанные с удовольствием (приятные и неприятные) и безопасностью (опасные и безопасные), и приобретенные [16, 30, 32],

сформировавшегося на основании индивидуального лекарственного опыта человека. Поэтому ощущения создают у человека чувственные эмоциональные переживания [29], которые постепенно приобретают содержание и получают внутреннюю личностную оценку [58]. При этом процесс циклично повторяется, и формируется структурированная индивидуальная система ценностей, отношений, «образ мира» человека. Возможность сопоставления и определения категориальных оценок зависит от биологических характеристик головного мозга, индивидуальных психологических особенностей больного, его когнитивных возможностей, степени ригидности или гибкости, структуры категориальной системы и ее артикулированности. Поэтому, восприятие в сознании человека приобретает предметность, субъективную оценку, придавая реальность чувственным образам [29, 68, 69], формируя индивидуальную палитру субъективных эффектов действия психотропных препаратов.

Попытки объяснить механизмы формирования субъективной оценки впервые были предприняты у больных шизофренией при дисфорическом субъективном ответе на действие нейролептиков [88]. Дисфорический субъективный ответ препарата связывали с нежелательным побочным эффектом (акатизией), определяющимся не концентрацией препарата в крови и слюне, а индивидуальной рецепторной чувствительностью больного [284, 286, 395, 427]. В дальнейшем изучение субъективного дисфорического ответа действия типичных и атипичных нейролептиков проводилось с использованием визуализационных методов. По экспериментальным данным и у больных шизофренией (с количественным измерением исходной активности дофамина путем химического истощения АМРТ (альфа-метилпаратирозин)) действие нейролептиков сопряжено с лекарственной дофаминергической блокадой рецепторов в мезолимбических отделах, особенно в прилежащем ядре (в области вентрального полосатого тела), в так называемом «центре удовольствия», что может приводить к нарушению реакции удовольствия и возникновению неприятных дисфорических ощущений у некоторых больных [76, 177, 366, 422]. Нейровизуализационные исследования дофаминовой блокады D2-рецепторов и изучение

последовательности поведенческих эффектов тестовой дозы нейролептика показали нейробиологические механизмы развития дисфорической отрицательной субъективной реакции. При низкой базальной исходной активности дофамина в прилежащем ядре через несколько часов после его истощения в результате действия нейролептического препарата возникает высокий риск формирования дисфории [126, 407] и дальнейшие аффективные (часто депрессивные), двигательные (экстрапирамидные), когнитивные, и мотивационные изменения [83, 251, 402, 408]. В момент позитивной субъективной оценки действия препарата или ее ожидания в полосатом теле лимбической системы головного мозга наблюдается, наоборот, выделение дофамина [111, 367]. Таким образом, благодаря имеющейся связи вознаграждения и наказания в прилежащем ядре, может формироваться сложное целенаправленное поведение [110, 374] больного, отражающее преобладание отрицательных или положительных оценок действия психотропных препаратов.

Как показали клинические исследования, негативное субъективное благополучие больных и субъективное отношение к действию типичных нейролептиков галоперидола и флупентиксола и атипичных - арипипразола, zipразидона и оланзапина [143, 145, 295, 388, 401, 409] связаны с высокой занятостью D2-рецептора дофамином в прилежащем ядре полосатого тела лимбической системы мозга больных шизофренией. Для формирования положительного субъективного ответа больными шизофренией действия нейролептика и достаточного терапевтического антипсихотического эффекта заполняемость D2-рецепторов считается оптимальной от 60% до 70%, и она не зависит от применяемой дозы препарата [142, 226]. Показано, что риск возникновения дисфорической субъективной реакции больными действия галоперидола и рисперидона по сравнению с действием оланзапина у больных выше, в связи с прочным связыванием типичных нейролептиков с D2 рецепторами [258]. Антипсихотики второго поколения слабее блокируют стриатальные D2-рецепторы, взаимодействуя с другими нейротрансмиттерами, и тем самым в меньшей степени ингибируют функции вознаграждения, по сравнению с

типичными антипсихотиками. Это может способствовать хорошему субъективному самочувствию, лучшему соблюдению режима приема лекарств, улучшению терапевтического результата [227], качества жизни [137] при применении атипичных нейролептиков больными.

Современные исследования дофаминового обмена свидетельствуют о связи индивидуальных различий плотности D2-рецепторов и полиморфизма его генов в лимбической системе и префронтальной коре с личностными особенностями больных – с их чертами отстраненности и невротизма [161, 219]. Определены взаимосвязи между показателями базовой активности дофамина в D1- [340] и D4-рецепторов [308] в полосатом теле, миндалевидном теле, префронтальной коре с чертами социальной желательности, поиска нового, импульсивности и агрессивности, что также влияет на субъективную оценку больных. Отмечено, что в 40-50% характер субъективной оценки действия препаратов наследуется, особенно в проявлении счастья и удовлетворенности жизнью, в позитивном субъективном благополучии. Показано, что невротизм связан с отрицательными эмоциями, а оптимизм [384, 409], привязанность, вежливость, готовность помогать [340, 341], высокое социальное поведение и желание сотрудничать [125] - с позитивными оценками действия препаратов.

Механизм формирования субъективной оценки действия психотропных препаратов может быть связан с наличием интероцептивных эффектов и сигнальных свойств, определяемых у психотропных препаратов. Как показывают исследования, интероцептивные сигнальные свойства лекарственных препаратов, изучаемые методом лекарственной дифференцировки на экспериментальных животных, связаны с субъективными эффектами действия препаратов у человека [96, 133, 188, 236, 344, 354, 375].

Интероцептивные стимульные эффекты психотропных препаратов возникают в результате взаимодействия между молекулой лекарственного вещества и рецепторами или переносчиками ЦНС, которое модулирует функциональное состояние эндогенной нейротрансмиттерной системы [206] в корковом веществе островковой доли головного мозга [214], также в

орбитофронтальной, вентромедиальной префронтальной коре и передней поясной извилине мозга человека [320]. Таким образом, создается уникальный набор interoцептивных стимулов, закрепленный системой вознаграждения головного мозга. Метод лекарственной дифференцировки, изученный на животных и в последующем на человеке, основан на том, что молекула психотропного средства действует как дифференцирующий сигнал на сформировавшиеся interoцептивные стимулы, усиливая один ответ, когда внутренние стимулы, вызываемые препаратом, присутствуют или другой ответ, когда interoцептивные стимулы отсутствуют [320]. На основании наличия или отсутствия внутренних лекарственных стимулов формируются дифференциальные поведенческие реакции и модель поведенческого ответа [138], дальнейшее самопредставление, концепция болезни и отношение к лечению [68]. Таким образом на основании индивидуального лекарственного опыта [69] формируется процесс, в основе которого лежит структурирование и предметная идентификация отдельных чувственных впечатлений, вписывающихся в индивидуальный «образ мира», систему ценностей индивидуальной для каждого человека [8].

Процесс interoцепции, происходящий, в корковом веществе островковой доли головного мозга, островке Рейля, включает мультимодальную сенсорную обработку сигналов, контроль над ними, самосознание внутреннего восприятия на основе сознательного, субъективного представления всех чувств в данный «глобальный» момент времени, системы буферизации в эмоциональную память, а также сравнение между прошлым, настоящим и ожидаемым с формированием когнитивно-аффективного процесса руководства социального поведения человека [139, 411]. Установлено, что при повреждении островковой доли головного мозга по данным нейровизуализации люди переставали испытывать тягу к курению [320].

Фармакологическая селективность поведенческого контроля, полученного с помощью процедур лекарственной дифференцировки, достаточно высока, и результаты этих исследований хорошо коррелируют с рецепторными механизмами и фармакодинамикой психотропных препаратов [206]. Таким образом, можно

полагать, что субъективные эффекты их действия могут отражать объективные клинико-фармакологические характеристики препаратов [349].

Изучены interoцептивные стимульные свойства разных лекарственных препаратов (антипсихотиков [22, 345], антидепрессантов [148], бензодиазепиновых [21, 259, 260] и атипичных анксиолитиков [15, 23], психостимуляторов [324], психоактивных и наркотических веществ (галлюциногенов [302], продуктов этанола [183], опиоидов [426] и растительных алкалоидов (никотина [202], кофеина [327]).

Важно отметить, что по одним данным нейробиологические механизмы фармакологических свойств препаратов согласовываются с результатами лекарственной дифференцировки в эксперименте и субъективными оценками больными, однако по другим данным имеется несоответствие механизмов фармакологического действия психотропных средств их стимульным свойствам и субъективным эффектам у больных. Данные расхождения могут определяться исходным психопатологическим состоянием больного, а также могут быть связаны с предшествующим опытом применения лекарственных препаратов. Таким образом субъективные ответы разных людей различаются или имеют широкий диапазон характеристик [344]. Показано, животные легче распознают анальгин при наличии боли [417]. Больные принимавшие наркотические препараты в прошлом могут субъективно высоко оценивать эффекты опиоидов и стимуляторов как «положительные, приятные», в отличие от людей, никогда не употреблявших исследуемых наркотических веществ [329]. Наличие депрессии и тревоги может изменять способность и точность interoцепции, например усиливаться при тревоге [392, 430] и снижаться при депрессии [342], отражая зависимость восприятия от исходного психопатологического состояния [155].

Изучение нейробиологических основ формирования субъективного компонента действия психотропных препаратов также важно рассматривать с позиции изучения механизмов ответа на плацебо, как одного из составляющего субъективную оценку больных. Ответ плацебо представляет собой психобиологический феномен, механизм которого связан с возникновением

многокомпонентных взаимосвязанных нейробиологических эффектов в результате активации нейрохимических путей (опиоидной и неопиоидной систем - дофаминовой, эндоканнабиоидной и других [112]) головного мозга, в результате совместного действия всех компонентов плацебо [104, 105, 129, 164, 346].

Можно выделить несколько компонентов, формирующих плацебо-эффект у человека: действие факта приема таблетки, вызывающего рефлексорную реакцию [130] и изменения в организме человека в виде телесных ощущений, связанных с особенностями interoцептивного восприятия человека, и мотивационную составляющую, характеризующую представления о болезни, лечении, предрассудки, ожидания и иные характеристики больного [69].

В формировании ответа плацебо важную роль играют ожидание больным действия препарата в снижении тревоги, купирования боли, повышения активности и работоспособности или других эффектов. Теория интегративной структуры ответа плацебо подчеркивает, что различные сигналы – словесные инструкции, предшествующее обучение и опыт, получаемые результаты, социальные факторы могут быть объединены для формирования ключевых ожиданий лечения, возникающих по механизму тревоги или вознаграждения [118, 121], которые могут влиять на оценку активного и плацебо-лечения [106, 131, 173, 220, 330, 343, 419].

Ожидание больными действия представляет собой сложное состояние неопределенности на основе сформированных воспоминаний и сопоставления результатов действия препаратов в прошлом, сопоставление с ошибками прогнозирования и вероятностью наступления ожидаемого результата [331, 372]. Эти представления базируются на имеющемся в результате длительного многократно циклически повторяющегося процесса обучения, лекарственном опыте, сформированных представлениях о болезни и терапии в целом у человека, и связаны с особенностями физиологии головного мозга больного, его пластичностью, имеющихся связей и ассоциаций. Нейробиологические основы формирования ожидания действия плацебо, на примере анальгезии, связаны с активацией дофаминовой и  $\mu$ -опиоидной систем в полосатом теле полушарий,

орбитофронтальной зоны префронтальной коры и передней поясной извилине, входящих в антиноцицептивную систему [156, 332]. Это указывает на схожесть механизмов действия активного обезболивающего лекарственного средства и анальгезии при приеме плацебо [108].

В исследованиях нейровизуализации плацебо боли показано, что анальгетический эффект на 40–68% определяется аффективной составляющей [169, 431], в результате которой происходит изменения активности участков мозга, отвечающих за снижение тревоги (в орбитофронтальной зоне префронтальной коры, передней поясной извилине и миндалевидном теле) [336, 416], включающихся в систему ожидания, а также за улучшение настроения (в лобной коре и таламусе) [310, 418].

Механизмы, лежащие в основе ответа плацебо при тревоге, связаны с ожиданием противотревожного действия больными и активацией нейротрансмиссии в передней части поясной извилины, в латеральной части орбитофронтальной зоны префронтальной коры [336], а также островковой доле и вентральном полосатом теле полушарий мозга и снижением активности нейротрансмиссии в миндалевидном теле лимбической системы, связанных также с патогенезом тревожного расстройства [429]. Отмечены тесные взаимосвязи между миндалиной, дорсолатеральной частью префронтальной коры и областями передней поясной извилины, связанные с индивидуальным анксиолитическим ответом на лечение препаратами из группы СИОЗС и плацебо [162-164]. Прием плацебо больными с тревожными расстройствами показал схожие ЭЭГ-изменения в диапазоне  $\beta$ -частот действию бензодиазепинового анксиолитика феназепама [35]. Эти наблюдения подтверждают мнение о том, что подобные связанные с ожиданием механизмы участвуют в анксиолитическом эффекте препаратов у больных, принимающих активные препараты или плацебо.

Нейробиологические механизмы плацебо ответа при депрессивном расстройстве характеризуются повышенной активностью в префронтальной коре и полосатом теле полушарий, возникающей с первых дней терапии, а также передней и задней частях поясной извилины, и снижением активности в субгенной части

поясной извилины головного мозга при длительной терапии плацебо. При этом действие активного вещества (флоуксетина из группы СИОЗС) у больных совпадало с изменением нейротрансмиссии при действии плацебо в виде повышения активности в мосте заднего мозга и снижения в хвостатом ядре, островковой доле и гиппокампе, в областях связанных с субгенной частью поясной извилины и префронтальной корой головного мозга [105, 288].

Однако в других исследованиях изучения схожести механизмов плацебо ответа и действия антидепрессанта венлафаксина не было выявлено общих закономерностей по данным количественной ЭЭГ. Установлено, что действие плацебо вызывает изменения в префронтальной коре мозга, отличающиеся от изменений, связанных с приемом антидепрессанта [263].

Как показывают исследования, префронтальная кора играет важную роль в механизме плацебо [278] в связи с тем, что при ее функциональном повреждении [247] или дегенеративном изменении при болезни Альцгеймера [103], происходит снижение или полная потеря словесно-индуцированных анальгетических ответов плацебо для инициирования ожидаемого воздействия на восприятие боли.

Эффект ноцебо, противоположный действию плацебо, связан с одновременным действием плацебо препарата и инструкцией с возможными возникновениями нежелательных эффектов или недостаточной эффективностью препарата и с формированием отрицательных ожиданий у больного [322, 355]. Механизм ноцебо эффекта анальгезии связан с возникновением анксиогенной стрессовой ситуации у человека и с обратным усилением боли. Это сопровождается активацией холецистокининовых рецепторов [107] в вентромедиальном ядре продолговатого мозга [195], входящего в антиноцицептивную систему и околотоводопроводном веществе среднего мозга [277], одновременно участвующих в механизмах формирования тревоги.

Действия ноцебо ответа при депрессивном расстройстве, в результате отрицательных ожиданий, усиливает развитие побочных эффектов и плохую переносимость лекарственных средств. Такие результаты связывают со значительной активацией в ноцицептивных областях головного мозга, включая

таламус, вторую соматосенсорную зону, островковую долю головного мозга, переднюю поясную извилину и прилежащее ядро [237].

Наряду с участием механизмов ответа плацебо, значимым фактом в формировании СО действия препаратов является способность человека к плацебочувствительности, которая повышает эффективность действия антидепрессантов, что было показано на примере флуоксетина по данным количественной ЭЭГ [210].

У людей с личностными особенностями, такими как стрессоустойчивость, отзывчивость и бескорыстность, настойчивость, оптимизм наблюдается высокая плацебочувствительность, а при враждебности и невротизме ответ плацебо - менее выражен. Авторы связывают такие особенности личности с большей плацебо-индуцированной активацией  $\mu$ -опиоидной нейротрансмиссии в субгенуальной и дорсальной передней поясной извилине, орбитофронтальной области префронтальной коры, островковой доле, прилежащем ядре, миндалевидном теле и околоводородпроводном веществе среднего мозга. Эндогенное высвобождение опиоидов в дорсальной части передней поясной извилине и околопроводном веществе среднего мозга, а также значительное снижение уровня кортизола в плазме при введении плацебо положительно коррелировало с вызванным плацебо снижением оценки боли [331]. Такие качества, как ангедония, худшее понимание и отсутствие эмпатии, снижают способность к ответу плацебо у больных шизофренией, в связи с нарушениями метаболизма дофамина у них, что свидетельствует о их низкой плацебочувствительности [134].

В других проведенных исследованиях показана тесная положительная связь между плотностью серого вещества в вентральном полосатом теле, чертами личности, связанными с дофамином [376, 377] (такие как, оптимизм [178, 307], избегание опасности [215], стремление к новизне, ощущениям [385]) с величиной анальгезии плацебо. Механизм формирования плацебо ответа у таких больных связан с ожиданием позитивного вознаграждения, обусловленного высвобождением дофамина, последующим обучением и формированием сигналов в полосатом теле и вентромедиальной префронтальной коре головного мозга [372].

Таким образом, имеющиеся исследования указывают на сложный характер нейрофизиологических основ формирования субъективного компонента действия психотропных препаратов и обуславливают актуальность и необходимость дальнейшего изучения их СО в клинических условиях.

#### **1.4 Практическое применение показателей субъективной оценки психотропных препаратов у больных с психической патологией**

Выявленные зависимости субъективных параметров и объективных характеристик действия психотропных препаратов позволяют предполагать практическое использование показателей субъективной оценки в качестве предиктора ранней терапевтической эффективности, длительной преемственности и комплаенса с больными психическими расстройствами. Применение показателей субъективной оценки действия препаратов как предиктора ранней эффективности дальнейшей терапии возможно в связи с выявленными связями СО больными действия тестовой дозы препаратов с терапевтической эффективностью лечения через 1-2 месяца терапии. Тогда как применение субъективной оценки действия препаратов с целью прогноза ремиссии заболевания и улучшения социальных возможностей больных возможно в связи полученными зависимостями субъективного ответа больными длительного применения с показателями комплаенса, преемственности к терапии, частотой обострений и госпитализации больных психическими нарушениями [98].

Наряду с различными применяемыми объективными параметрами состояния в качестве ранних предикторов терапевтического действия психотропных препаратов [262, 368], первыми исследователями субъективной оценки больными действия тестовых доз нейролептиков Р.Р.Мау и Т. Van Putten (1978) было показано важное прогностическое значение дисфорической субъективной оценки действия тестовых доз хлорпромазина больными при психической патологии [287, 393]. В дальнейшем изучение начального (в первые 48 часов) дисфорического субъективного ответа тестовой дозы типичных нейролептиков – хлорпромазина [90, 285], галоперидола [100, 115], тиотиксена [395, 397], перазина [174], тиоридазина [337], аминазина, трифтазина [17] свидетельствовало, что

субъективная оценка действия препаратов является важным предиктором для оценки ранней эффективности проводимой терапии [115, 136, 371, 382, 383]. Таким образом, был сделан вывод о неспецифичности возникновения дисфорической субъективной реакции на однократный прием разных типичных нейролептиков и ее связи с низкой эффективностью краткосрочного терапевтического применения препаратов у больных шизофренией [115, 353, 371] и тревожными нарушениями [259].

Высокие показатели раннего улучшения субъективного благополучия, социального функционирования и качества жизни больных шизофренией при применении атипичных нейролептиков прогнозировали лучшую терапевтическую эффективность 1-2-х месячной терапии препаратами [117, 146, 227, 244, 252, 256, 297, 312, 318] и наступление ремиссии заболевания [144, 370].

Ранние позитивные субъективные реакции действия антидепрессантов в первый день терапии больных депрессивным расстройством показали зависимости с динамикой психопатологического состояния [298] и эффективностью лечения [147, 347, 348], что свидетельствует о прогностической роли субъективной ответа для оценки терапии у этих больных.

Показатели субъективной оценки действия тестовых доз анксиолитиков были взаимосвязаны с эффективностью их дальнейшего применения у больных тревожными и тревожно-астеническими расстройствами [43, 52, 57], что также свидетельствует о прогностических возможностях показателей СО действия тестовых доз анксиолитиков.

Субъективная оценка больными действия препаратов может быть предиктором длительной преемственности терапии, комплаенса с больными и наступления ремиссии психического расстройства. Существуют объективные электронные системы оценки приверженности и комплаенса MEMS (Medication Event Monitoring System) и eDEM (Electronic Drug Exposure Monitor), осуществляющий электронный контроль взятых больным таблеток, количества открытия упаковки или контроль наблюдение родственниками и медперсоналом и измерение концентрации препаратов или их метаболитов в крови и моче. Однако

субъективная оценка больными комплаенса остается значимой и необходимой в исследованиях длительной терапии антипсихотическими препаратами [380].

Позитивное отношение и положительный субъективный ответ действия психотропных препаратов, высокие показатели субъективного благополучия больными шизофренией [80, 95, 101, 123, 204, 223, 228, 254, 271, 304, 311, 380, 420, 428], биполярным [228, 387] и депрессивным расстройством [149, 150] взаимосвязаны с комплаенсом и приверженностью назначенному психотропному лечению, являясь предиктором длительного соблюдения терапии [116].

Субъективное принятие и понимание наличия заболевания и необходимости принимать психотропное лечение [95, 97, 101, 218, 223, 296, 328, 378, 380, 398] больными показали значимый вклад в комплаенс при психической патологии. У больных шизофренией, принимавшие атипичные антипсихотики, чаще отмечено лучшее субъективное понимание наличия заболевания и необходимость длительной терапии [208, 279, 282], а позитивная субъективная оценка качества жизни отражает хорошую приверженность к длительной терапии [229, 301]. Позитивный опыт получаемой ранее терапии [267, 390], доверительные отношения с врачом [75, 95, 102, 141, 249, 275, 335] и медицинским персоналом [141], терапевтический альянс врач-пациент [290], позитивное влияние поддержки друзей и родных [21, 352] также позволяют прогнозировать длительный прием больными принимаемой терапии.

Таким образом, позитивная оценка субъективного действия психотропных препаратов имеет важное значение для длительной приверженности к терапии и комплаенс с больными, свидетельствуя о значимом вкладе субъективного фактора в исход длительной терапии с позиции персонифицированного подбора лечения при психических нарушениях [21, 315, 399].

Использование объективных характеристик не позволяет в полной мере оценить полноценную ремиссию у больных депрессивным расстройством. Результаты исследования показали, что больший когнитивный дефицит внимания и памяти, отражающий разницу между объективными и субъективными оценками установлен при обострении депрессии. В результате антидепрессивной терапии

оценка субъективных когнитивных жалоб, свидетельствующая об остающемся субъективном дефицита когнитивного функционирования и идеаторной заторможенности, и объективных показателей когнитивных параметров состояния представляется необходимой, поскольку они могут измерять различные аспекты когнитивного функционирования, по разному характеризую наступление ремиссии депрессивного расстройства [381].

Объективные клинические результаты терапии о наступлении ремиссии у больных шизофренией заметно различаются с данными больных и их родственников. Хорошее субъективное благополучие показало наибольший вклад в субъективную оценку ремиссии, улучшения качества жизни и социального функционирования больных с психической патологией [231].

Таким образом, учитывая сложный характер зависимостей и многообразие факторов влияющих на субъективный компонент действия психотропных препаратов, а также недостаточность исследований посвященных оценке действия анксиолитических средств больными с расстройствами невротического спектра, представляется актуальным и целесообразным дальнейшее изучение СО действия анксиолитиков при тревожных расстройствах разной структуры с целью изучения дополнительных свойств препаратов, а также оптимизации и улучшения результатов терапии с применением индивидуального подхода к подбору лечения.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинико-фармакологического действия и субъективной оценки анксиолитиков афобазола и феназепам у больных тревожными нарушениями проводилось научными сотрудниками лаборатории клинической психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» на базе ГБУЗ «Психиатрической клинической больницы имени Ю.В.Каннабиха» Департамента здравоохранения города Москвы с одобрения локального Этического комитета.

#### 2.1 Характеристика исследованных больных

Для исследования отбирались больные с разными по структуре тревожными расстройствами - генерализованным тревожным (ГТР) (F41.1 по Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра), тревожно-фобическим (ТФР - F40.01), тревожно-ипохондрическим (ТИР - F45.2), подписавшие информированное согласие пациента на участие в исследовании. Не включались пациенты с наличием депрессивных расстройств, с неврологическими и соматическими хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, с признаками функциональной почечной или печеночной недостаточности, страдающие алкоголизмом или зависимостью от наркотических и лекарственных препаратов, с беременностью или в периоде грудного вскармливания, а также больные, которые принимали препараты, обладающие психотропной активностью, на протяжении не менее недели до включения в исследование или пациенты с индивидуальной непереносимостью исследуемых препаратов.

Было изучено 117 больных, 43 мужчины и 74 женщины, в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст которых составил  $35,17 \pm 10,05$  года. Группа больных ГТР составила 6 мужчин (16,7%), 30 женщин (83,3%), средний возраст -  $36,94 \pm 11,14$  года; группа больных ТФР включала 22 мужчины (48,9%) и 23 женщины (51,1%), средний возраст больных -  $33,95 \pm 9,58$  года; группу пациентов ТИР составили 15 мужчин (41,7%) и 21 женщина (58,3%), средний возраст которых составил  $34,97 \pm 9,55$  лет. У больных с ГТР длительность заболевания и длительность

настоящего состояния составляли  $18,18 \pm 19,36$  месяца и  $5,29 \pm 4,09$  месяца, у больных с ТФР -  $39,43 \pm 47,98$  месяца и  $6,55 \pm 5,39$  месяца, а у больных с ТИР -  $52,61 \pm 45,33$  месяца и  $6,74 \pm 5,46$  месяца, соответственно. У больных ТФР и ТИР выявлена большая длительность заболевания по сравнению с больными ГТР ( $p \leq 0,05$  критерий Манна-Уитни), что отражает тяжесть состояния и заболевания у этих больных. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Краткая характеристика исследованных больных

Показатель		Исследованные группы больных		
		ГТР (n=36)	ТФР (n=45)	ТИР (n=36)
Пол	Мужчины (%)	6 (16,7%)	22 (48,9%)	15 (41,7%)
	Женщины (%)	30 (83,3%)	23 (51,1%)	21 (58,3%)
Средний возраст (годы) <sup>1</sup>		$36,94 \pm 11,14$	$33,95 \pm 9,58$	$34,97 \pm 9,55$
Длительность заболевания (месяцы) <sup>1</sup>		$18,18 \pm 19,36$	$39,43 \pm 47,98$	$52,61 \pm 45,33$
Длительность состояния (месяцы) <sup>1</sup>		$5,29 \pm 4,09$	$6,55 \pm 5,39$	$6,74 \pm 5,46$

Примечания: <sup>1</sup> - показатели приведены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – средних арифметических значений,  $SD$  – стандартное отклонение.

У больных ГТР начало заболевания, как правило, было связано с острой или обострением хронической психотравмирующей ситуацией, зачастую сопровождавшихся экзогенными вредностями или соматическими заболеваниями. Клиническая картина у них определялась чувством постоянного напряжения, свободно флюктуирующей тревогой, сопровождающейся субъективным ощущением надвигающейся опасности, невозможностью расслабиться, тревожными опасениями о будущем или своем здоровье, сложностями принятия решения и личностно-специфической переработкой значимых переживаний. Наряду с этим, отмечались проявления раздражительности различной степени выраженности, симптомы гиперестезии с повышенной чувствительностью к громким звукам или яркому свету, плаксивость и пониженное настроение. У больных данной группы выявлялись астенические проявления в виде утомляемости, слабости, повышенной истощаемости при физических и

эмоциональных нагрузках, что снижало их уровень социального функционирования. Отмечались различные виды нарушений сна с трудностями засыпания из-за усиления тревоги в вечернее и ночное время с усилением тревожных руминаций и невозможностью расслабиться, и/или чутким прерывистым сном со сновидениями тревожного содержания, а также постсомническими нарушениями с ранними тревожными пробуждениями с ощущением отсутствия отдыха или длительными пробуждениями с невозможностью «раскачаться». Кроме того, у части больных отмечалось снижение концентрации внимания с рассеянностью, забывчивостью и ослаблением памяти. Выявлялись различные сомато-вегетативные проявления в виде повышенной потливости у 30 больных, ощущения нехватки воздуха и перехватывания дыханий или его учащением у 20 больных, головокружения у 31 больного, онемения кончиков пальцев рук или ног у 6 больных, головных болей напряжения в виде «сжимающего обруча» или «полуобруча» у 35 больных, сухости во рту у 26 больных, снижения аппетита у 7 больных, приступов сердцебиения у 33 больных, мигрирующих алгий у 29 больных, повышенного артериального давления у 20 больных. У 16 больных отмечалось наличие приступообразности в проявлении вегетативных расстройств.

Анализ личностно-типологических особенностей у исследованных больных ГТР по показателям методики СМИЛ (раздел 2.3) (рисунок 1) свидетельствовал о преобладании у них повышенной тревожности, обидчивости, раздражительности, неуверенности в себе, фиксации на малозначимых проблемах, тенденции к преувеличению имеющихся проблем, быстрой истощаемости и эмоциональной неустойчивости со склонностью к функциональным нарушениям и вегетативным реакциям. В стрессовых ситуациях для исследованных больных был характерен смешанный тип реагирования с усилением тревожности, импульсивности, вегетативных проявлений, с фиксацией на психотравмирующей ситуации и обидах, с избеганием ситуаций неуспеха. По дополнительными характеристиками индивидуально-типологических особенностей у больных ГТР по типу отношения к болезни с использованием методики ЛОБИ (раздел 2.3) (таблица 2) у 17 человек

преобладали ярко выраженные особенности неврастенического типа реагирования, также определялись тревожный (у 14 человек), эйфорический (у 13 человек), обсессивно-фобический (у 10 человек) и сенситивный (у 8 человек) типы. Для половины больных было характерно астенические эмоционально-аффективные реакции по типу «раздражительной слабости» со вспышками агрессии, плаксивости, нетерпимости к различного рода ощущениям, неудачам с критическим отношением к своему состоянию и последующим раскаянием, у других больных ГТР выявлялись личностные черты с преобладанием стеничных реакций с «уходом от болезни в работу» или отрицанием симптомов заболевания с отдельными проявлениями ранимости, беспокойства в связи с возможным неблагоприятным исходом болезни, неуверенностью в себе и во взаимоотношениях с родными.

В состоянии больных ТФР основным клиническим проявлением являлось наличие навязчиво возникающих фобий с сомато-вегетативными нарушениями, а также явлениями агорафобии, избегающего поведения различной степени выраженности. Клиническая картина у большинства больных представляла собой, возникающие чаще всего в определенных ситуациях (преимущественно во время поездок в общественном транспорте, метро или при посещении крупных магазинов и людных мест) или в последующем с течением болезни без провокации, состояния приступообразной или постоянной тревоги с чувством страха смерти, потери самоконтроля, упасть, задохнуться, поперхнуться, прилюдно опорожнить желудок, оказаться в невыгодном свете, сумасшествия, паники, сопровождающееся двигательным возбуждением и ажитацией. Состояния сопровождалась сомато-вегетативными проявлениями в виде ощущения внутренней дрожи в теле или конечностях у 20 больных, потливости разной степени выраженности у 30 больных, ощущения нехватки воздуха, одышки, с желанием участить или углубить дыхательные движения, удушья с ощущением затруднений при дыхании у 32 больных, ощущения «кома» в горле у 5 больных, сердцебиений или тахикардии у 43 больных, ощущения пульсации сосудов в животе или голове, головокружения или неустойчивости с «предобморочным состоянием» у 5 больных, ощущения

онемения в конечностях, «ползания мурашек» у 7 больных, а также гомонимных патологических телесных ощущений в виде различных алгий в теле - цефалгий, миалгий, кардиалгий и гастралгий у 12 больных. Длительность данных приступов варьировалась от 5-10 минут до нескольких часов (в среднем 15-20 минут). Частота данных состояний менялась с течением болезни вплоть до возникновения постоянного состояния напряжения, внутреннего беспокойства и ажитации.

Вне провокационных ситуаций у больных значительно снижался уровень тревоги, вплоть до ее отсутствия или остающегося невыраженного внутреннего напряжения или настороженности по поводу изменения своего состояния здоровья, сопровождающиеся эпизодическим внутренним самоанализом и стремлением обращаться за обследованием к врачам различных специальностей. При любом напоминании о ситуации или перспективе попадания в нее, появлялось внутреннее беспокойство в связи с необходимостью преодоления страха повторения данного приступа, стремлением избежать данных обстоятельств, связанных с фобиями, вплоть до нарушения социальной адаптации, привычного уклада жизни, отказа от работы или другой деятельности вне дома.

У 37 больных ТФР преобладали аффективно насыщенные фобические приступы со значительными по степени выраженности сомато-вегетативными пароксизмами в виде сердцебиений, потливости, удушья, внутренней дрожи, сопровождающиеся чувственными страхами, с охваченностью своим состоянием. У 8 больных ТФР тревога сочеталась с идеаторной переработкой своего состояния с постоянным ощущением угрозы, ожиданием неблагополучия и возникновением «атипичных» панических приступов, сопровождающихся тошнотой, головокружением, слабостью, ватностью в теле или конечностях, различными необычными парестезиями или сенесталгиями в теле, с фиксацией на этих расстройствах.

При обследовании личностно-типологических особенностей по профилю СМИЛ (раздел 2.3) (рисунок 1) для больных ТФР были характерны преморбидные психастенические черты личности со смешанным типом реагирования в стрессовых ситуациях. Такие больные обычно были склонны к беспричинному

беспокойству, напряженности, осторожности, мнительности, рефлексии, бесконечным обдумываниям, и, как следствие, астенизированных длительным эмоциональным перенапряжением, с возникающими ощущениями своей неполноценности, неуверенности, но при этом оставаясь самокритичными, опираясь на свой жизненный опыт и интуицию, обладая высокой поисковой и социальной активностью в состоянии стресса. По дополнительными характеристиками индивидуально-типологических особенностей по типу отношения к болезни с использованием методики ЛЮБИ (раздел 2.3) (таблица 2) у больных отмечались черты неврастенического (у 18 больных), тревожного (у 16 больных), обсессивно-фобического (у 16 больных), а также эйфорического (у 13 больных), эргопатического (у 12 больных), эгоцентрического (у 12 больных) и сенситивного (у 9 больных) типов. У больных выявлялись черты тревожности, постоянного беспокойства и напряжения, легко возникающей раздражительности, нетерпимости к болевым ощущениям и к неудачам в лечении, плаксивости на фоне повышенной слабости и утомляемости, с возникновением навязчивых мыслей и желаний поиска новых способов лечения и мнений разных специалистов, выявлялись черты требовательного исключительного отношения к себе или наоборот с полным отказом от помощи. При этом для больных характерным оставалось стремление сохранить свой социальный статус, трудоспособность с чертами чрезмерной озабоченности мнением окружающих.

У больных ТИР в структуре психопатологического состояния преобладала чрезмерная озабоченность своим состоянием здоровья с патологическим восприятием телесных сенсаций, с навязчиво возникающими страхами ипохондрического содержания, элементами сверхценного отношения к здоровью, ипохондрическим поведением в виде навязчивого стремления к повторным обследованиям, поиску повторных консультаций специалистов, чтению специализированной литературы, оздоровлению. Особенности состояния у таких больных являлись монотонность психических процессов, эмоциональная тусклость переживаний, не касающихся их болезни, с анализом внешних обстоятельств через призму собственного состояния. Клиническая картина

больных ТИР, главным образом, была представлена постоянной тревожной охваченностью своими тягостным болезненными ощущениями (сенесталгиями, сенестопатиями), рефлексией, внутренним анализом работы внутренних органов, навязчиво возникающими тревожными опасениями о наличии серьезного заболевания, ипохондрической измененностью. Больные обращались к врачам разных специальностей, проходили дорогостоящие обследования, формируя «архив» болезни с накоплением множественных результатов обследований, читали специализированную литературу, педантично выполняя рекомендации врачей, что ненадолго облегчало их состояние. У больных выявлялась обстоятельность мышления с детализацией жалоб, ощущений с предоставлением подробностей, насыщая их медицинской терминологией. На фоне любого телесного неблагополучия или изменения работы внутренних органов возникали усиление когнитивной тревоги, появлялись приступы двигательного возбуждения и агитации, сопровождающиеся навязчивым страхом серьезного неизлечимого заболевания или смерти. У большинства больных возникал страх малейших изменений в организме с формированием избегающего поведения и самоощажением, специального образа жизни с нарушением социальных контактов. Такие больные зачастую продумывали свои действия, избегали мест, где ухудшалось их состояние, выстраивали свой маршрут передвижений, существенно ограничивая свою активность, требовали постоянного нахождения родных, не выходили без надобности из дома, при этом боялись остаться без помощи. Они придерживались специальным диетам, исключали прием алкоголя или табака, считая, что это может навредить их здоровью, выработывали щадящий режим дня с регламентированием физических нагрузок. В вечернее время у некоторых больных усиливались тревога, рефлексия, ипохондрические страхи, размышления о болезни, что ухудшало ночное засыпание из-за невозможности расслабиться, у других возникали интрасомнические расстройства с поверхностным сном с частыми пробуждениями. В утренние часы же наоборот, возникали слабость, разбитость, не возможность проснуться, встать, начать чем-либо заниматься.

Анализ личностно-типологических особенностей у исследованных больных ТИР по показателям методики СМИЛ (раздел 2.3) (рисунок 1) свидетельствует о наличии гипостенических характерологических особенностей с астеническим типом реагирования на стрессовые ситуации. У таких больных определялись внутренняя напряженность, нервозность, постоянное ощущение эмоционального дискомфорта, тревоги, страха, фиксация на соматических ощущениях и жалобах, склонность к драматизации своих переживаний и аггравации состояния, бесконечному обдумыванию проблем, а также неуверенность, подавленность, тревожное ожидание исхода ситуации, с характерным избегающим поведением в виде «бегства в болезнь» и трудностями адаптации, имеющими хронический характер. Анализ дополнительных характеристик индивидуально-типологических особенностей по типу отношения к болезни с использованием методики ЛОБИ у больных ТИР (раздел 2.3) (таблица 2) выявил, что у 16 человек превалировал обсессивно-фобический, у 13 – тревожный, у 12 – неврастенический, у 10 – эгоцентрический и эйфорический, у 8 – сенситивный и эргопатический типы отношения к болезни. Для больных было характерно излишняя беспричинная тревожность, мнительность, преувеличение своих страданий, капризность и нетерпимость к ощущениям, обидчивость и ранимость, при этом требовательность, конфликтность и склонность к шантажу при недостаточном внимании, а также не доверительное отношение к результатам обследования и поиск повторных обследований и консультаций, тревожные опасения, что их начнут избегать, считать неполноценным, относиться пренебрежительно или с опаской, распространяя о нем неблагоприятные сведения.

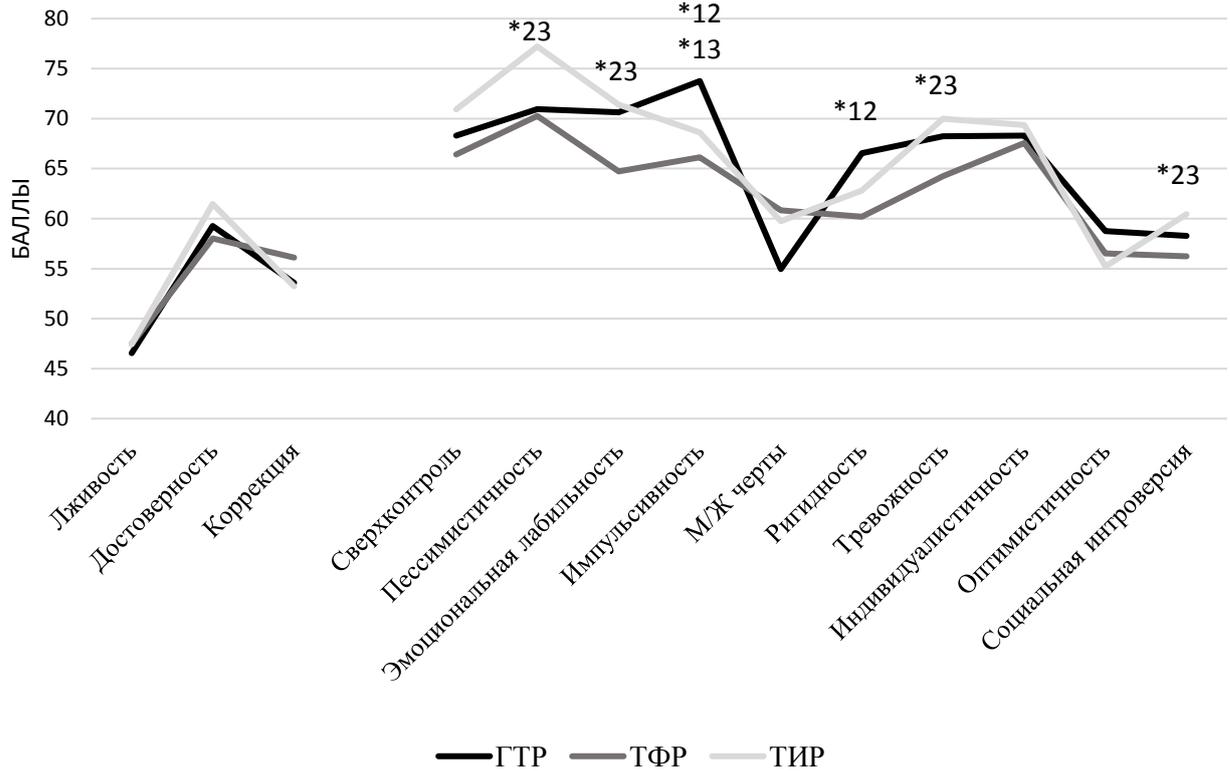


Рисунок 1 - Усредненные профили СМИЛ у больных ГТР, ТФР и ТИР

Примечание: \*- различия показателей в нозологических группах при  $p \leq 0,05$  (критерий Манна-Уитни); 1-ГТР, 2-ТФР, 3-ТИР.

Таблица 2 - Распределение больных по типам отношения к болезни по методике ЛОБИ у больных тревожными расстройствами ГТР, ТФР и ТИР

Типы отношения к болезни	Группы больных		
	ГТР	ТФР	ТИР
Гармоничный	1	4	3
Тревожный	14	16	13
Ипохондрический	3	6	3
Апатический	3	2	4
Неврастенический	17	18	12
Обсессивно-фобический	10	16	16
Сенситивный	8	9	8
Эгоцентрический	6	12	10
Эйфорический	13	13	10
Анозогнозический	3	1	4
Эргопатический	6	12	8
Паранойяльный	0	0	0
	ГТР (n=36)	ТФР (n=45)	ТИР (n=36)
<b>Чистый</b>	<b>28 (78%)</b>	<b>28 (62%)</b>	<b>19 (53%)</b>
<b>Смешанный</b>	<b>8 (22%)</b>	<b>17 (38%)</b>	<b>17 (47%)</b>

Примечание: n-число больных. Данные представлены в абсолютных и относительных значениях (%).

## 2.2 Изучаемые препараты и схема проведения исследования

Для изучения субъективного компонента действия были использованы анксиолитики с разными особенностями химической структуры, механизмом действия и спектром фармакологических эффектов, что позволяет наиболее полно изучить различия СО действия препаратов с оценкой всей палитры индивидуальных субъективных ответов у больных тревожными расстройствами. Селективный анксиолитик афобазол (фабомотизол) представляет собой производное бензимидазола, механизм действия которого связан с возможностью восстанавливать стрессиндуцированное падение связывающей способности бензодиазепинового участка ГАМК-А-рецептора, возникающее при развитии тревоги, взаимодействием с  $\sigma 1$ -, МТ1- и МТ3-рецепторами и регуляторным участком моноаминоксидазы (МАО) типа А. Афобазол обладает противотревожным действием со стимулирующим компонентом, позитивным влиянием на ночной сон и пониженное настроение, вегетотропным, кардиотропным и нейропротекторным действием, а также позитивным влиянием на когнитивные функции [56, 67]. Типичный бензодиазепиновый анксиолитик феназепам (бромдихлорфенилбензодиазепин), агонист ГАМК-А рецептора, который наряду с противотревожным действием обладает гипноседативным, противосудорожным, миорелаксантным и вегетотропным эффектами [6, 57].

Исследование больных проводилось по схеме, включающей в себя следующие этапы:

- 1- скрининг, длящийся до 7 дней, на котором проводился отбор больных с оценкой психического и соматического статуса и отменой предшествующей терапии.
- 2- рандомизация больных для исследования действия афобазола и феназепама осуществлялась независимым последовательным способом.
- 3- исследование тестовой дозы в день начала терапии проводилось через 3 часа после приема однократной дозы препарата.

4- 14-дневная курсовая терапия препаратами, применяемыми в монотерапии, с контрольными периодами на 7 день и 14 день с оценкой состояния больных.

14-дневный период являлся достаточно адекватным для сравнительной оценки действия разных доз препарата, так как в клинических условиях за этот период достаточно полно реализуются основные проявления терапевтического действия анксиолитиков [57, 66].

Распределение больных получавших афобазол и феназепам осуществлялось по случайному признаку с использованием одних и тех же критериев отбора больных и стандартизованных принципов проведения исследования. Изучения особенностей действия феназепама были выполнены за период 2009-2011 годов, а афобазола – в 2012-2015 годах в соответствии с утвержденными планами научно-исследовательской работы института.

Афобазол применялся в однократной тестовой дозе 15 мг и суточной дозе 30мг, разделенных на три приема по 10 мг в течение дня. Феназепам - в однократной тестовой дозе 1 мг и суточной дозе 2 мг, разделенных на 2 приема по 1 мг в течение дня. Применение для анализа действия лекарственных препаратов в однократной тестовой дозе, соответствующей половине их терапевтической суточной дозы, обосновано предшествующими исследованиями у добровольцев и лиц с невротическими и неврозоподобными расстройствами, показавшими возможность наиболее полной реализации всего спектра клинико-фармакологических эффектов при однократном приеме анксиолитиков и препаратов со стимулирующим типом действия [57].

Особенности клинико-фармакологического действия и терапевтической эффективности афабазола были изучены у 80 больных, а феназепама - у 37 больных. Данные по распределению больных, принимавших разные анксиолитики, представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение больных с тревожными расстройствами, получавших терапию афобазолом и феназепамом

Показатель		Исследованные группы больные (n=117)					
		Афобазол (n=80)			Феназепам (n=37)		
		ГТР (n=25)	ТФР (n=30)	ТИР (n=25)	ГТР (n=11)	ТФР (n=15)	ТИР (n=11)
Пол	Мужчины	4 (16%)	17 (57%)	11 (44%)	2 (18,2%)	5 (33,3%)	4 (36%)
	Женщины	21 (84%)	13 (43%)	14 (56%)	9 (81,8%)	10 (66,7%)	7 (64%)
Средний возраст (годы)		36,08±10,03	32,45±8,46	35,83±9,68	36,4±11,67	33,87±10,9	35,2±10,6
Длительность заболевания (месяцы)		21,67±21,18	42,88±51,87	53,09±43,09	18,13±18,45	39,76±48,21	52,48±45,15
Длительность настоящего состояния (месяцы)		4,08±3,76 <sup>3</sup>	5,88±5,69	7,61±5,66 <sup>1</sup>	5,13±3,96 <sup>3</sup>	6,64±5,31	7,05±5,29 <sup>1</sup>

Примечания: показатели приведены в виде: М – средних арифметических значений ± SD – стандартное отклонение, n-число больных, <sup>1,2,3</sup> - достоверные различия между нозологическими группами больных, получавших афобазол и феназепам, при  $p \leq 0,05$  (критерий Манна-Уитни).

Не выявлено принципиальных статистически значимых различий распределения больных по группам, получавшим афобазол и феназепам. Практически во всех нозологических группах больных мужчин, получавших разные анксиолитики, было несколько меньше, чем женщин, что соответствует литературным данным о большей распространенности тревожных расстройств среди женщин [291]. Средний возраст больных был сопоставим во всех группах, получавших афобазол и феназепам, и составлял 32-36 лет. Длительности заболевания и настоящего состояния у больных тревожными расстройствами, получавших афобазола и феназепам, возрастали в ряду ГТР→ТФР →ТИР (таблица 3).

### 2.3 Методы исследования

Для решения поставленных в работе цели и задач применялись следующие методики:

1. Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) - для исключения больных с депрессивными нарушениями на этапе скрининга по суммарному баллу депрессивных расстройств (пункты 1-3 и 6-8), превышающему значение 7 и более баллов [191].

2. Миннесотский многофакторный личностный тест (СМИЛ) - для оценки личностно-типологических особенностей больных путем анализа устойчивых личностных особенностей индивидуума [63].

3. Личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ) - для оценки типа отношения к болезни с выделением гармоничного, тревожного, ипохондрического, меланхолического, апатического, неврастенического, обсессивно-фобического, сенситивного, эгоцентрического, эйфорического, анозогнозического, эргопатического, паранойяльного типов или их сочетания [31].

4. Симптоматическая шкала «Унифицированной системы оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами» [4] - для клинической оценки выраженности и терапевтической динамики психопатологических расстройств и соматовегетативной симптоматики. Для оценки отдельных клинико-фармакологических эффектов действия препаратов проводилась группировка клинических симптомов. Анксиолитический эффект действия лекарственных препаратов оценивался по влиянию на тревожные расстройства, включающие тревогу, аффективную лабильность и раздражительность. «Антигипотимический» эффект - по оценке влияния препаратов на расстройства настроения, пониженное настроение, локализованные витальные нарушения. Антиастенический эффект - по положительному влиянию на повышенную истощаемость, апатичность, психомоторную заторможенность. Стимулирующий эффект - по влиянию на уровень дневной сонливости и бодрствования. Гипнотический эффект - по влиянию на расстройства засыпания, пробуждения и глубину ночного сна.

Антиневротический эффект - по влиянию на навязчивости, сенестопатии, фобические расстройства и сверхценные образования. Вегетотропный эффект - по оценке воздействия на потливость, тахикардию, лабильность вазомоторов. Миорелаксантный эффект – по оценке влияния на выраженность мышечной гипотонии.

5. Шкала Гамильтона для оценки тревоги (НАМ-А) - для оценки степени выраженности тревожных нарушений [190].

6. Шкала субъективной оценки астении (MFI-20) [191] - для оценки больными выраженности астенических проявлений и их терапевтической динамики.

7. Визуально-аналоговая шкала астении (ВАШ-А) [294] - для самооценки выраженности астении и ее терапевтической динамики.

8. Тест Спилбергера-Ханина [71] - для самооценки выраженности реактивной (ситуационной) тревожности и терапевтической динамики ее изменений.

9. Методика оценки функционального состояния (самочувствие, активность, настроение – САН) [19] - для субъективной оценки самочувствия, активности и настроения и их терапевтическим изменениям.

10. Методика скрининговой оценки когнитивных способностей J.W. Jacobs (CCSE) [216] - для оценки когнитивных функций с анализом оперативной памяти, счетных операций, возможности систематизации и обобщения и их терапевтической динамике.

11. Методика субъективной оценки включала оценку больными действия тестовой дозы и курсового применения анксиолитиков. СО действия однократной дозы препаратов афобазола и феназепам [323] - для количественной оценки показателей переносимости, желания продолжить прием препарата, активирующего и успокаивающего действия. СО курсового применения афобазола и феназепам - для оценки на 14 день терапии показателей переносимости, желания продолжить прием препарата, активирующего, успокаивающего действия и дополнительных параметров – изменилось ли мнения о препарате во время курсового лечения и общая оценкой влияния препарата на состояние

(эффективность). Показатель переносимости отражал оценку и выраженность нежелательных явлений после приема тестовой дозы препарата и их влияние на самочувствие больного, показатель желания продолжить приема препарата - воспринимаемое больными соответствие действия препарата структуре психопатологического синдрома, усредненный суммарный показатель, являющийся интегральным параметром СО - среднее значение между переносимостью и желанием продолжить прием препарата. Показатели активирующего и успокаивающего действия отражали основные спектральные характеристики действия лекарственных препаратов с дополнительной оценкой их усредненного суммарного значения. Степень выраженности СО переносимости, желания продолжить прием препарата, изменения мнения о препарате во время курсового лечения и влияния препарата на состояние (эффективности) оценивались по значениям градуированных шкал в баллах от -11 до +11 (от негативной до позитивной степени), а СО показателей активирующего и успокаивающего действия от 0 до +11 баллов градуированной шкалы.

12. Шкала общего клинического впечатления (CGI) [186] - для оценки эффективности терапии с оценкой общего улучшения, терапевтического эффекта лекарственных препаратов и наличия нежелательных явлений.

Последовательность и набор методик на каждом визите представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Детальный алгоритм исследования

Методы исследования	Контрольные дни исследования				
	Скрининго- вый этап	1 день		7 день	14 день
		Тестовая доза (часы)			
		Фон	3		
Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS)	✓				
СМИЛ	✓				
Личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ)	✓				
Шкала оценки выраженности симптоматики	✓			✓	✓
Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A)	✓			✓	✓
Шкала субъективной оценки астении (MFI-20)	✓			✓	✓
Визуально-аналоговая шкала астении (ВАШ-А)	✓			✓	✓
Тест Спилбергера-Ханина		✓	✓	✓	✓
Методика оценки функционального состояния (САН)		✓	✓	✓	✓
Скрининговое исследование когнитивных способностей J.W. Jacobs	✓			✓	✓
Карта субъективной оценки действия однократной тестовой дозы			✓		
Карта субъективной оценки действия курсового применения препарата					✓
Шкала общего клинического впечатления (CGI)	✓			✓	✓

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических критериев Уилкоксона, Манна-Уитни, Краскела- Уоллиса, хи-квадрат, корреляционного анализа методом Спирмена, регрессионного анализа с использованием бинарной логистической регрессии и метода замены пропущенных данных последним значением [55]. При проведении статистических расчетов использовались уровни достоверности при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ . Статистические расчеты производились при помощи программ Microsoft Excel 2016, IBM SPSS Statistics 22 (SPSS, Inc. Chicago, USA).

## ГЛАВА 3

### КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АФОБАЗОЛА И ФЕНАЗЕПАМА У БОЛЬНЫХ ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Для изучения связей показателей СО с объективными характеристиками действия афобазола и феназепамы был проведен анализ клинико-фармакологических эффектов однократных тестовых доз и курсового применения препаратов у больных тревожными расстройствами разной структуры. Оценка действия анксиолитиков афобазола в однократной тестовой дозе 15 мг и феназепамы 1 мг была проведена у больных через 3 часа после их применения. Оценка действия афобазола в дозе 30 мг в сутки и феназепамы 2 мг в сутки при курсовом применении у больных ГТР, ТФР и ТИР проводилась на 7 и 14 день терапии.

#### **3.1 Клинико-фармакологические особенности действия афобазола при однократном и 14-ти дневном курсовом применении у больных с тревожными расстройствами разной структуры**

Влияние афобазола в однократной тестовой дозе 15 мг на динамику показателей самочувствия, активности, настроения (методика САН) и ситуативной тревожности (методика Спилбергера-Ханина) у больных ГТР, ТФР и ТИР, представлены в таблице 5. Полученные данные свидетельствуют о постепенном достоверном снижении ситуативной тревожности и улучшения настроения через 3 часа после применения афобазола вне зависимости от структуры тревожного расстройства. В течение последующих суток после применения однократной дозы афобазола у больных ГТР и у части больных ТФР и ТИР сохранялась тенденция в виде снижения тревожности, улучшения настроения, появления желания что-то делать и последующим более быстрым засыпанием и углублением ночного сна. Однако, что у 6 больных со сложными тревожными нарушениями (ТФР и ТИР) после однократного применения афобазола изменений психопатологического состояния не отмечалось.

Таблица 5 - Влияние однократной тестовой дозы афобазола (15 мг) на показатели самочувствия, активности, настроения (методика САН) и ситуационной тревожности (методика Спилбергера-Ханина) у больных ГТР, ТФР и ТИР

Методики исследования		Периоды исследования	
		Фон	3 часа
ГТР			
Методика САН	Самочувствие	42,43±11,97	46,52±9,43
	Активность	43,83±10,76	42,91±11,17
	Настроение	41,43±13,75	50,35±8,74**
Ситуационная тревожность (методика Спилбергера-Ханина)		52,13±11,47	44,52±7,29**
ТФР			
Методика САН	Самочувствие	43,07±13,62	43,38±10,76
	Активность	43,55±9,96	42,83±11,83
	Настроение	44,72±11,45	48,32±9,42**
Ситуационная тревожность (методика Спилбергера-Ханина)		50,34±13,07	43,28±10,37**
ТИР			
Методика САН	Самочувствие	40,88±9,81	43,64±9,80
	Активность	41,36±9,11	42,56±8,08
	Настроение	40,52±10,44	46,20±8,89**
Ситуационная тревожность (методика Спилбергера-Ханина)		50,64±8,93	46,44±6,47**

Примечание: данные представлены в виде (M±SD), где M – среднее значение, SD - среднеквадратичное отклонение; \*,\*\* - достоверные различия по сравнению с фоновыми значениями в каждой группе при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона).

Данные динамики психопатологической симптоматики у больных с тревожными расстройствами при курсовом применении афобазола (30 мг в сутки) на 7 и 14 день терапии представлены в таблицах 6, 7, 8. У больных ГТР (таблица 6) действие афобазола выражалось в позитивном влиянии на тревожные нарушения в виде снижения внутреннего напряжения, тревоги, раздражительности, уменьшения выраженности тревожных мыслей и опасений, а также позитивном изменении ночного сна с его углублением, улучшением засыпания и пробуждения, с одновременным гармоничным снижением астенических проявлений в виде повышенной утомляемости, слабости, вялости, апатичности, дневной сонливости

и улучшением настроения. Больные становились спокойнее, упорядочнее в поведении, у них появлялся оптимизм и интерес к жизни. У больных редуцировались вегетативные проявления (потливость, сухость во рту, головокружение, повышенное артериальное давление, тахикардия, головные боли и боли в различных местах, пароксизмальные нарушения). Терапевтические изменения психопатологического состояния больных, получавших афобазол, отмечались с первой недели, достигая достоверных изменений показателей на 7 день, и сохраняли дальнейшую позитивную динамику к 14 дню терапии.

У больных ТФР (таблица 7) действие афобазола проявлялось в уменьшении выраженности тревоги, повышении возможности контролировать эмоциональные реакции, снижении повышенной раздражительности и чувствительности к громким звукам и яркому свету. Больные становились спокойнее, структурировалось их поведение, улучшалось засыпание и пробуждение, углублялся ночной сон, уменьшалась выраженность аффективного компонента фобий и навязчивых сомнений. Наряду с этим, уменьшались проявления повышенной слабости, сонливости, истощаемости, стабилизировалось настроение, повышалась возможность социальной адаптации, снижалась выраженность избегающего поведения. У больных уменьшались проявления сомато-вегетативных нарушений в виде снижения потливости, сухости во рту, головокружения, тошноты, повышенного артериального давления, тахикардии, головных болей и болей в различных местах, приступообразно возникающих состояний.

У больных ТИР (таблица 8) действие афобазола выражалось в некотором позитивном влиянии на динамику тревоги, раздражительности, выраженности тревожного компонента фобических нарушений, расстройств ночного засыпания и качества утреннего пробуждения, также снижении повышенной слабости, истощаемости, степень выраженности отдельных вегетативных проявлений.

Таблица 6 - Терапевтическая динамика психопатологической симптоматики при применении афобазола у больных ГТР

Психопатологические симптомы	Дни терапии		
	фон	7 день	14 день
Тревога	3,39±0,78	2,00±0,85**	1,04±0,82**
Повышенная раздражительность	2,70±1,11	1,91±1,00**	1,09±1,04**
Аффективная лабильность	2,09±1,41	1,35±1,19**	0,65±0,83**
Пониженное настроение	0,22±0,52	0,13±0,46	0,17±0,49
Повышенное настроение	0,04±0,21	0,17±0,65	0,09±0,29
Суточные колебания настроения	0,35±0,78	0,30±0,76	0,13±0,46*
Ситуационно-мотивированный характер настроения	1,57±1,44	1,13±1,32	0,91±0,95*
Повышенная истощаемость	2,70±1,15	1,57±1,27**	1,09±0,95**
Апатичность, безразличие	0,61±1,20	0,26±0,69*	0,26±0,54
Психомоторное возбуждение	0,70±1,02	0,57±0,99	0,26±0,75
Психомоторная заторможенность	0,22±0,60	0,09±0,29	0,09±0,42
Расстройства засыпания	2,09±1,44	0,61±1,03**	0,22±0,60**
Нарушения глубины и длительности ночного сна	1,91±1,35	0,83±1,23**	0,39±0,78**
Расстройства пробуждения	2,13±1,46	0,70±0,97**	0,52±0,90**
Сонливость	1,17±1,34	0,74±0,86	0,65±0,78*
Навязчивости идеаторные	0,70±1,18	0,26±0,62*	0,04±0,21*
Пониженный аппетит	0,30±0,70	0,09±0,42	0,04±0,21
Гиперестезия	1,83±1,34	0,87±1,10**	0,22±0,52**
Локализованные витальные ощущения	0,48±1,41	0,30±0,93	0,04±0,21
Сенестопатии	0,13±0,46	0,22±0,60	0,09±0,42
Фобические расстройства	0,48±1,08	0,22±0,67	0,13±0,34
Сверхценные образования	0,22±0,67	0,22±0,67	0,17±0,49
Общая оценка адаптации	0,70±1,02	0,43±0,84	0,30±0,56*
Мышечная гипотония	0,26±0,54	0,26±0,54	0,22±0,42
Потливость	0,70±0,70	0,65±0,71	0,48±0,59*
Сухость во рту	1,00±0,80	0,74±0,86*	0,48±0,59**
Лабильность вазомоторов	0,52±0,85	0,39±0,78	0,22±0,42*
Головные боли	1,26±0,92	0,65±0,71**	0,48±0,59**
Боли в различных местах тела	0,96±1,02	0,52±0,73**	0,39±0,58**
Ортостатические нарушения	0,43±0,59	0,13±0,34**	0,22±0,42*
Тошнота	0,30±0,47	0,13±0,34	0,00±0,00**
Гипертензия	0,48±0,67	0,22±0,42*	0,17±0,39*
Гипотония	0,04±0,21	0,00±0,00	0,00±0,00
Тахикардия	1,13±0,69	0,52±0,59**	0,48±0,51**
Вегетативные расстройства пароксизмального характера	0,70±0,93	0,22±0,67**	0,17±0,49**

Примечания: Показатели приведены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  – среднее арифметическое, а  $SD$  – стандартное отклонение). \*,\*\* - достоверные различия по сравнению с фоновыми значениями в каждой группе при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона).

Таблица 7 - Терапевтическая динамика психопатологической симптоматики при применении афобазола у больных ТФР

Психопатологические симптомы	Дни терапии		
	фон	7 день	14 день
Тревога	3,10±0,77	1,79±0,86**	1,97±0,91**
Повышенная раздражительность	2,31±1,37	1,38±1,27**	1,17±1,10**
Аффективная лабильность	1,38±1,29	0,86±1,13*	0,83±1,17*
Пониженное настроение	0,55±0,87	0,10±0,31**	0,21±0,56*
Повышенное настроение	0,10±0,41	0,38±0,78	0,10±0,41
Суточные колебания настроения	0,72±1,10	0,31±0,54*	0,14±0,44*
Ситуационно-мотивированный характер настроения	1,52±1,27	0,86±0,99**	0,69±0,93**
Повышенная истощаемость	2,00±1,51	1,07±1,31**	1,24±1,27*
Апатичность, безразличие	0,52±0,83	0,28±0,59	0,28±0,70
Психомоторное возбуждение	0,41±0,82	0,17±0,47	0,14±0,44*
Психомоторная заторможенность	0,17±0,47	0,17±0,54	0,03±0,19
Расстройства засыпания	1,52±1,38	0,79±1,11*	0,48±0,87**
Нарушения глубины и длительности ночного сна	1,38±1,29	0,62±0,90**	1,03±1,15
Расстройства пробуждения	1,41±1,40	0,79±1,11**	0,79±1,08**
Сонливость	1,48±1,24	1,03±1,21*	0,93±1,16*
Навязчивости идеаторные	1,14±1,30	0,86±1,09	0,79±1,11
Пониженный аппетит	0,38±0,68	0,17±0,38	0,10±0,41*
Гиперестезия	1,03±1,27	0,66±1,04*	0,69±0,97
Локализованные витальные ощущения	0,34±0,86	0,07±0,26	0,07±0,26
Сенестопатии	0,93±1,22	0,28±0,65**	0,38±0,82*
Фобические расстройства	3,1±0,83	1,66±1,11**	1,97±1,09**
Сверхценные образования	0,90±1,21	0,48±0,99*	0,45±0,95*
Общая оценка адаптации	0,93±0,88	0,48±0,74**	0,45±0,69**
Мышечная гипотония	0,31±0,60	0,38±0,62	0,21±0,68
Потливость	0,93±0,75	0,24±0,44**	0,48±0,63**
Сухость во рту	0,66±0,77	0,45±0,69*	0,48±0,69
Лабильность вазомоторов	0,59±0,73	0,21±0,49**	0,14±0,35**
Головные боли	0,76±0,69	0,45±0,63*	0,41±0,73*
Боли в различных местах тела	1,17±1,00	0,48±0,78**	0,52±0,87**
Ортостатические нарушения	0,79±0,86	0,28±0,59**	0,31±0,60**
Тошнота	0,79±1,11	0,31±0,85**	0,24±0,69**
Гипертензия	0,72±0,84	0,31±0,71**	0,31±0,60*
Гипотония	0,17±0,38	0,07±0,26	0,03±0,19*
Тахикардия	1,55±0,83	0,86±0,88**	0,69±0,71**
Вегетативные расстройства пароксизмального характера	1,07±0,84	0,55±0,74**	0,28±0,65**

Примечания: Показатели приведены в виде  $M \pm SD$  ( $M$  – среднее арифметическое, а  $SD$  – стандартное отклонение). \*,\*\* - достоверные различия по сравнению с фоновыми значениями при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона).

Таблица 8 - Терапевтическая динамика психопатологической симптоматики при применении афобазола у больных ТИР

Психопатологические симптомы	Дни терапии		
	фон	7 день	14 день
Тревога	3,24±0,78	2,36±1,08**	2,40±1,19**
Повышенная раздражительность	2,56±1,23	1,80±1,26**	1,36±1,25**
Аффективная лабильность	2,08±1,38	1,40±1,12*	1,52±1,19
Пониженное настроение	0,48±0,77	0,32±0,75	0,64±1,04
Повышенное настроение	0,08±0,28	0,24±0,72	0,00±0,00
Суточные колебания настроения	0,64±1,15	0,32±0,80	0,56±1,08
Ситуационно-мотивированный характер настроения	1,88±1,48	1,36±1,25	1,40±1,29
Повышенная истощаемость	2,28±1,28	1,36±1,11**	1,36±1,44*
Апатичность, безразличие	0,60±0,82	0,36±0,81	0,28±0,68*
Психомоторное возбуждение	0,76±1,16	0,72±1,28	0,64±0,95
Психомоторная заторможенность	0,08±0,28	0,04±0,20	0,04±0,20
Расстройства засыпания	1,36±1,52	0,88±1,09	0,76±1,01*
Нарушения глубины и длительности ночного сна	1,80±1,26	1,24±1,33	1,44±1,29
Расстройства пробуждения	2,20±1,38	1,20±1,22*	1,20±1,26*
Сонливость	1,24±0,88	0,84±1,14	1,04±1,10
Навязчивости идеаторные	1,24±1,42	1,24±1,48	1,32±1,44
Пониженный аппетит	0,28±0,61	0,12±0,44*	0,12±0,44*
Гиперестезия	1,12±1,33	1,00±1,22	0,80±1,12
Локализованные витальные ощущения	0,56±1,08	0,36±0,76	0,28±0,68*
Сенестопатии	1,36±1,55	0,88±1,09*	1,12±1,24
Фобические расстройства	2,96±0,93	1,92±1,26*	1,84±1,11*
Сверхценные образования	1,40±1,44	1,32±1,22	1,48±1,36
Общая оценка адаптации	1,00±1,19	0,76±0,97*	0,64±0,91*
Мышечная гипотония	0,32±0,63	0,08±0,28	0,16±0,55
Потливость	0,76±0,72	0,60±0,65	0,68±0,80
Сухость во рту	0,68±0,56	0,44±0,51	0,32±0,48*
Лабильность вазомоторов	0,64±0,86	0,48±0,82	0,44±0,71
Головные боли	1,04±0,93	0,60±0,71*	0,52±0,59*
Боли в различных местах тела	1,12±0,97	0,72±0,68*	0,76±0,72
Ортостатические нарушения	0,72±0,94	0,24±0,52**	0,28±0,54**
Тошнота	0,32±0,56	0,16±0,47	0,16±0,47
Гипертензия	0,52±0,59	0,16±0,47*	0,16±0,47*
Гипотония	0,08±0,28	0,08±0,28	0,04±0,20
Тахикардия	0,92±0,76	0,60±0,76*	0,72±0,74
Вегетативные расстройства пароксизмального характера	0,80±0,76	0,36±0,57*	0,40±0,65*

Примечания: Показатели приведены в виде М±SD (где М – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение). \*,\*\* - достоверные различия по сравнению с фоновыми значениями при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона).

Действие афобазола при курсовом приеме у больных сложными тревожными нарушениями с ТФР и ТИР выразалось в позитивном терапевтическом изменении отдельных симптомов с первых дней терапии, достигая к 7 дню достоверных изменений по отдельным проявлениям, однако в последующем вновь усиливалась выраженность психопатологической симптоматики на 14 день терапии препаратом.

С целью сравнительного анализа спектральных характеристик и реализации эффектов афобазола у больных с тревожными расстройствами разной структуры была проведена группировка симптомов ШОВС по клинко-фармакологическим эффектам. Анализ терапевтической динамики психопатологической симптоматики, отражающей клинко-фармакологические эффекты, при применении афобазола на 14 день терапии, свидетельствует о достоверных различиях ( $p \leq 0,05$ ) показателей при структурно разных тревожных расстройствах с наибольшим позитивным влиянием препарата в ряду ТИР → ТФР → ГТР (таблица 9). На основании полученных данных можно утверждать о наиболее полном соответствии афобазола состоянию больных ГТР с реализацией клинко-фармакологических эффектов – анксиолитического, «антигипотимического», антиастенического, вегетотропного, нормализующего уровень бодрствования и нарушения ночного сна. Тогда как у больных сложными тревожными нарушениями с ТФР и ТИР терапевтическое действие афобазола проявлялось лишь в умеренном и минимальном действии (анксиолитическом, антиастеническом, вегетотропном и улучшающем качество ночного сна), а также незначительном антиневротическом, представленным в виде снижения аффективной составляющей фобической и сенесто-ипохондрической симптоматики, без принципиального изменения состояния этих больных.

Таблица 9 - Динамика психопатологических нарушений, отражающих клинико-фармакологические эффекты афобазола, у больных ГТР, ТФР и ТИР

Психопатологические симптомы (клинико-фармакологические эффекты)	Исследуемые группы	Дни терапии		
		Фон	7 день	14 день
Тревожные расстройства (анксиолитический)	ГТР	2,7±0,6	1,8±0,8**	0,9±0,7** <sup>2,3</sup>
	ТФР	2,3±0,8	1,4±0,8**	1,3±0,9** <sup>1</sup>
	ТИР	2,6±0,8	1,9±0,9*	1,8±0,9* <sup>1</sup>
Расстройства настроения («антигипотимический»)	ГТР	0,4±0,6	0,3±0,5	0,1±0,3*
	ТФР	0,5±0,8	0,2±0,3*	0,1±0,4*
	ТИР	0,5±0,6	0,3±0,6*	0,5±0,7
Астенические расстройства (антиастенический)	ГТР	1,2±0,7	0,6±0,6**	0,5±0,5**
	ТФР	0,9±0,8	0,6±0,7	0,5±0,6*
	ТИР	0,9±0,5	0,6±0,5*	0,6±0,6*
Расстройства сна (гипнотический)	ГТР	2,0±1,2	0,7±1,0** <sup>2</sup>	0,3±0,6** <sup>2,3</sup>
	ТФР	1,5±1,0	0,8±0,9** <sup>1</sup>	0,8±0,9** <sup>1</sup>
	ТИР	1,5±1,0	1,1±0,9*	1,1±0,9* <sup>1</sup>
Дневная сонливость (влияние на уровень бодрствования)	ГТР	1,2±1,3	0,7±0,9	0,7±0,8*
	ТФР	1,5±1,2	1,1±1,2	0,9±1,2*
	ТИР	1,2±0,9	0,8±1,1*	1,0±1,1
Невротические расстройства (антиневротический)	ГТР	0,8±0,5	0,6±0,5* <sup>2,3</sup>	0,4±0,3* <sup>2</sup>
	ТФР	1,5±0,6	0,9±0,6* <sup>1</sup>	0,9±0,5* <sup>1</sup>
	ТИР	1,7±0,9	1,3±0,7* <sup>1</sup>	1,4±0,8
Вегетативные расстройства (вегетотропный)	ГТР	2,7±0,6	1,8±0,8**	0,9±0,7**
	ТФР	0,8±0,4	0,3±0,4**	0,3±0,4**
	ТИР	0,8±0,6	0,6±0,5*	0,6±0,4*
Миорелаксация (миорелаксантами)	ГТР	0,3±0,5	0,3±0,5	0,2±0,4
	ТФР	0,3±0,6	0,3±0,6	0,2±0,7
	ТИР	0,3±0,6	0,1±0,3	0,2±0,6

Примечания: Показатели приведены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  – среднее арифметическое, а  $SD$  – стандартное отклонение). \*, \*\* - достоверные изменения по сравнению с исходными показателями при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона). <sup>1,2,3</sup> - достоверные различия между нозологическими группами при  $p \leq 0,05$  (критерий Манна-Уитни); 1-ГТР, 2-ТФР, 3-ТИР.

По результатам методик оценки выраженности тревоги (шкала Гамильтона для оценки тревоги), астении (визуальная аналоговая шкала ВАШ-А и шкала самооценки астении MFI-20), функционального состояния самочувствия, активности, настроения (методика САН), ситуационной тревожности (методика Спилбергера-Ханина) и методика оценки когнитивных способностей Якобса у больных с тревожными расстройствами при курсовом применении афобазола получены данные, представленные в таблице 10. У больных ГТР отмечалась позитивная редукция выраженности тревоги, астении и ситуативной тревожности с достоверными изменениями на 7 и 14 день терапии, а также показателей самочувствия, настроения и когнитивного функционирования на 14 день терапии. У больных ТФР позитивное терапевтическое действие афобазола выражалось в достоверной редукции тревоги, ситуативной тревожности, астенических проявлений, активности и настроения, а у больных ТИР – тревоги и астении на 7 день терапии, однако динамика показателей на 14 день резко замедлялась, приводя к некоторому возврату психопатологических проявлений у больных со сложными тревожными нарушениями (ТФР и ТИР). Сравнительный анализ полученных данных динамики состояния у больных тревожными расстройствами ГТР, ТФР и ТИР свидетельствует о различиях в реализации эффектов афобазола на показатели тревоги и астении с уменьшением выраженности этих симптомов и улучшением общего состояния больных ГТР и позитивном изменении лишь отдельных проявлений тревоги при усложнении структуры тревожного синдрома у больных ТФР и особенно ТИР.

Таблица 10 - Динамика показателей выраженности тревоги, астении, самочувствия, активности, настроения и ситуационной тревожности при терапии афобазолом больными ГТР, ТФР и ТИР

Методики исследования		Дни терапии		
		фон	7 день	14 день
<b>ГТР</b>				
Шкала Гамильтона для оценки тревоги		22,70±4,05	11,13±4,61**	6,65±4,04** <sup>2,3</sup>
Визуальная аналоговая шкала ВАШ-А		5,13±2,09	3,82±2,28*	3,46±2,44*
Шкала самооценки астении MFI-20		60,35±15,85	55,35±16,43*	48,17±13,59** <sup>3</sup>
САН	Самочувствие	42,43±11,97	46,52±11,68	50,35±10,02**
	Активность	43,83±10,76	42,09±12,04	46,83±10,76
	Настроение	41,43±13,75	47,35±12,22	51,96±11,03** <sup>3</sup>
Методика Спилбергера-Ханина (ситуационная тревожность)		52,13±11,22	45,00±10,83**	38,48±9,62** <sup>2,3</sup>
Скрининговая методика оценки когнитивных способностей Якобса		27,09±2,65	28,30±2,30	29,09±1,90**
<b>ТФР</b>				
Шкала Гамильтона для оценки тревоги		23,38±5,52	12,62±7,15** <sup>3</sup>	11,97±6,95** <sup>1,3</sup>
Визуальная аналоговая шкала ВАШ-А		5,08±2,11	3,63±2,08**	3,92±4,40*
Шкала самооценки астении MFI-20		57,52±13,48	50,66±16,19**	49,86±18,06**
САН	Самочувствие	43,07±13,62	45,97±11,65	47,07±13,30
	Активность	43,55±9,96	46,72±11,86*	46,31±13,17
	Настроение	44,72±11,45	48,79±12,64*	49,45±11,59*
Методика Спилбергера-Ханина (ситуационная тревожность)		50,34±13,07	41,86±10,37**	42,97±11,56** <sup>1,3</sup>
Скрининговая методика оценки когнитивных способностей Якобса		26,07±3,60	27,03±3,03	28,48±1,77**
<b>ТИР</b>				
Шкала Гамильтона для оценки тревоги		23,60±5,56	15,00±6,77** <sup>2</sup>	14,48±6,79** <sup>1,2</sup>
Визуальная аналоговая шкала ВАШ-А		5,90±2,53	4,35±2,17*	4,02±1,93*
Шкала самооценки астении MFI-20		58,00±14,00	55,92±13,53	55,08±14,63 <sup>1</sup>
САН	Самочувствие	39,08±10,94	42,52±10,00	41,36±11,81
	Активность	40,96±10,68	42,44±8,35	42,68±10,28
	Настроение	40,00±10,72	44,20±10,63	43,72±12,53 <sup>1</sup>
Методика Спилбергера-Ханина (ситуационная тревожность)		51,64±8,88	48,88±9,96	49,76±10,37 <sup>1,2</sup>
Скрининговая методика оценки когнитивных способностей Якобса		24,92±2,81	25,88±2,22	26,56±3,55**

Примечания: данные приведены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  – среднее арифметическое, а  $SD$  – стандартное отклонение). \*, \*\* - достоверные изменения по сравнению с исходными показателями при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона). <sup>1,2,3</sup> - достоверные различия между нозологическими группами при  $p \leq 0,05$  (критерий Манна-Уитни); 1-ГТР, 2-ТФР, 3-ТИР.

### **3.2 Клинико-фармакологические особенности действия феназепама при однократном и 14-ти дневном курсовом применении у больных с тревожными расстройствами разной структуры**

Влияние однократной тестовой дозы феназепама на показатели динамики функциональной активности (самочувствия, активности, настроения) и ситуативной тревожности у больных ГТР, ТФР и ТИР представлено в таблице 11. У всех больных через 3 часа после приема однократной дозы препарата (1 мг) отмечалось его позитивное влияние на показатель ситуативной тревожности с достоверно более выраженным его действием у больных ГТР и ТФР по сравнению с больными ТИР. У больных ТФР отмечалось позитивное влияние препарата на настроение через 3 часа после приема тестовой дозы. В течение последующих суток после применения однократной дозы феназепама у больных ГТР, ТФР и единичных больных с ТИР сохранялась отмеченная тенденция в виде снижения тревожности, напряжения, возникновение сонливости разной степени выраженности, с последующим более быстрым засыпанием и углублением ночного сна. Полученные данные свидетельствуют о схожих тенденциях в реализации действия феназепама при однократном применении в виде снижения ситуативной тревожности у всех больных, а также улучшения настроения разной степени выраженности показателя в зависимости от структуры тревожного нарушения.

Таблица 11 - Влияние однократной тестовой дозы феназепама (1 мг) на показатели самочувствия, активности, настроения (методика САН) и ситуационной тревожности (методика Спилбергера-Ханина) у больных ГТР, ТФР и ТИР

Методики исследования		Периоды исследования	
		Фон	3 час
ГТР			
Методика САН	Самочувствие	44,00±6,50	47,18±12,41
	Активность	45,64±5,03	41,09±12,31
	Настроение	43,27±6,81	49,00±8,73
Ситуационная тревожность (методика Спилбергера-Ханина)		47,45±7,49	38,64±6,59** <sup>3</sup>
ТФР			
Методика САН	Самочувствие	40,93±13,83	43,40±13,58
	Активность	45,00±11,40	43,00±13,09
	Настроение	46,73±14,08	51,80±14,16*
Ситуационная тревожность (методика Спилбергера-Ханина)		46,00±12,47	37,33±9,51** <sup>3</sup>
ТИР			
Методика САН	Самочувствие	36,73±9,26	39,73±11,92
	Активность	39,18±9,93	36,27±12,43
	Настроение	40,09±14,12	45,00±12,22
Ситуационная тревожность (методика Спилбергера-Ханина)		48,55±8,35	43,82±6,68* <sup>2,1</sup>

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  - среднеквадратичное отклонение; \*, \*\* - достоверные различия по сравнению с фоновыми значениями в каждой группе при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона); <sup>1,2,3</sup> - достоверные различия между нозологическими группами при  $p \leq 0,05$  (критерий Манна-Уитни); 1-ГТР, 2-ТФР, 3-ТИР.

Динамика психопатологической симптоматики у больных с тревожными расстройствами при курсовом применении феназепама на 7 и 14 день терапии представлены в таблицах 12, 13, 14. У больных ГТР (таблица 12) снижалась тревога, уменьшалось внутреннее напряжение, беспокойство, повышенная раздражительность и чувствительность к громким звукам и яркому свету, аффективная неустойчивость, улучшалось засыпание и качество ночного сна. Действие препарата позитивно сказывалось на сомато-вегетативных проявлениях с уменьшением выраженности потливости, сухости во рту, головных болей,

тахикардии и пароксизмальных вегетативных нарушениях. Важно отметить, что при выраженной позитивной динамике гиперестетических проявлений, у больных ГТР не отмечено усиления астении, слабости и дневной сонливости. Терапевтическая динамика изменений психопатологического состояния больных ГТР отмечалась с первых дней приема феназепама с достоверным быстрым снижением показателей на 7 день терапии и последующей позитивной динамикой к 14 дню.

У больных ТФР (таблица 13) терапевтическое действие феназепама реализовывалось с первых дней терапии и достигало достоверных значений на 7 день лечения, что проявлялось в уменьшении выраженности гиперестетических проявлений – тревоги, раздражительности, гиперестезии, эмоциональной неустойчивости, фобических нарушений, нарушений засыпания и глубины ночного сна и вегетативных нарушений (потливости, головных болей, повышенного артериального давления, тахикардии и пароксизмальных вегетативных нарушений). Помимо этого, при курсовом приеме феназепама у больных отмечалось значимое углубление астенических нарушений в виде усиления психомоторной заторможенности, сонливости, тенденции к усилению повышенной истощаемости, апатичности и мышечной расслабленности.

Динамика психопатологического состояния больных ТИР при применении феназепама (таблица 14) характеризовалась снижением тревоги, колебаний настроения, расстройств ночного сна, уменьшением аффективной составляющей фобических нарушений и выраженности отдельных вегетативных проявлений – потливости, головных болей и тахикардии, и достигала достоверных значений к 7 дню терапии. Однако у больных ТИР усиливались проявления психомоторной заторможенности, сонливости, появлялась излишняя мышечная расслабленность.

Таблица 12 - Терапевтическая динамика психопатологической симптоматики при применении феназепама у больных ГТР

Психопатологические симптомы	Дни терапии		
	фон	7 день	14 день
Тревога	2,91±0,70	0,55±0,52**	0,45±0,52**
Повышенная раздражительность	2,64±1,12	0,55±0,69**	0,55±0,52**
Аффективная лабильность	1,45±1,21	0,36±0,67*	0,27±0,65**
Пониженное настроение	0,82±0,98	0,00±0,00*	0,18±0,40
Повышенное настроение	0,00±0,00	0,27±0,65	0,27±0,65
Суточные колебания настроения	0,27±0,47	0,27±0,65	0,27±0,65
Ситуационно-мотивированный характер настроения	1,64±0,92	0,64±0,67**	0,36±0,67**
Повышенная истощаемость	2,09±1,04	1,73±1,42	1,64±1,63
Апатичность, безразличие	1,00±1,26	0,82±0,87	0,64±0,81
Психомоторное возбуждение	0,27±0,65	0,00±0,00	0,00±0,00
Психомоторная заторможенность	0,55±0,93	1,45±1,63	1,27±1,68
Расстройства засыпания	2,00±1,26	0,18±0,40**	0,00±0,00**
Нарушения глубины и длительности ночного сна	2,00±1,00	0,18±0,40**	0,00±0,00**
Расстройства пробуждения	0,36±0,92	0,27±0,65	0,18±0,60
Сонливость	1,18±0,75	1,45±1,63	1,36±1,69
Навязчивости идеаторные	0,27±0,90	0,00±0,00	0,00±0,00
Пониженный аппетит	0,73±1,10	0,18±0,40 <sup>2</sup>	0,18±0,40
Гиперестезия	1,91±1,22	0,09±0,30**	0,09±0,30**
Локализованные витальные ощущения	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Сенестопатии	0,00±0,00	0,00±0,00 <sup>3</sup>	0,00±0,00
Фобические расстройства	1,00±1,34	0,09±0,30*	0,09±0,30*
Сверхценные образования	0,09±0,30	0,09±0,30	0,09±0,30
Общая оценка адаптации	1,36±1,03	0,55±0,82*	0,55±0,82*
Мышечная гипотония	0,36±0,67	1,09±1,22*	1,09±1,22*
Потливость	1,36±0,81	0,64±0,81*	0,55±0,69*
Сухость во рту	0,64±0,67	0,18±0,40*	0,18±0,40*
Лабильность вазомоторов	0,73±0,65	0,09±0,30*	0,09±0,30*
Головные боли	1,09±0,70	0,18±0,40*	0,09±0,30**
Боли в различных местах тела	0,73±0,65	0,36±0,67*	0,36±0,67*
Ортостатические нарушения	0,18±0,40	0,64±0,92	0,64±1,12
Тошнота	0,18±0,40	0,00±0,00	0,00±0,00
Гипертензия	0,18±0,40	0,09±0,30	0,09±0,30
Гипотония	0,09±0,30	0,09±0,30	0,00±0,00
Тахикардия	1,55±0,82	0,18±0,40**	0,18±0,40**
Вегетативные расстройства пароксизмального характера	0,82±0,87	0,09±0,30*	0,09±0,30*

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  - среднеквадратичное отклонение; \*, \*\* - достоверные различия по сравнению с фоновыми значениями в каждой группе при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона).

Таблица 13 - Терапевтическая динамика психопатологической симптоматики при применении феназепама у больных ТФР

Психопатологические симптомы	Дни терапии		
	фон	7 день	14 день
Тревога	3,13±0,52	0,73±0,88**	0,60±0,91**
Повышенная раздражительность	2,07±0,80	0,80±0,94**	0,60±0,91**
Аффективная лабильность	1,33±0,98	0,40±0,63**	0,33±0,62**
Пониженное настроение	0,67±0,72	0,27±0,59	0,60±0,91
Повышенное настроение	0,00±0,00	0,07±0,26	0,00±0,00
Суточные колебания настроения	0,27±0,46	0,07±0,26	0,27±0,80
Ситуационно-мотивированный характер настроения	1,00±0,65	0,60±0,63*	0,47±0,64**
Повышенная истощаемость	1,40±0,63	1,27±1,39	1,47±1,46
Апатичность, безразличие	0,53±0,74	0,73±1,28	0,67±1,29
Психомоторное возбуждение	0,20±0,56	0,00±0,00	0,00±0,00
Психомоторная заторможенность	0,20±0,41	1,27±1,39*	1,33±1,45*
Расстройства засыпания	2,00±0,93	0,07±0,26**	0,07±0,26**
Нарушения глубины и длительности ночного сна	1,93±0,88	0,13±0,35**	0,13±0,35**
Расстройства пробуждения	0,60±1,12	0,33±0,72	0,40±0,83
Сонливость	0,67±0,82	1,60±1,24*	1,53±1,41*
Навязчивости идеаторные	0,93±1,33	0,73±1,03	0,73±1,03
Пониженный аппетит	0,07±0,26	0,07±0,26	0,07±0,26
Гиперестезия	0,93±1,03	0,00±0,00**	0,13±0,35*
Локализованные витальные ощущения	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Сенестопатии	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00 <sup>3</sup>
Фобические расстройства	3,53±0,64	1,67±1,23**	1,40±1,35**
Сверхценные образования	0,40±0,91	0,27±0,70	0,33±0,72
Общая оценка адаптации	1,07±1,03	0,73±1,16	0,67±1,18
Мышечная гипотония	0,33±0,90	0,87±1,06	0,87±1,13
Потливость	0,93±0,70	0,13±0,35**	0,07±0,26**
Сухость во рту	0,53±0,64	0,20±0,41	0,20±0,41
Лабильность вазомоторов	0,93±1,03	0,27±0,70*	0,33±0,72*
Головные боли	1,27±0,88	0,33±0,62**	0,33±0,72**
Боли в различных местах тела	0,73±0,96	0,27±0,46	0,20±0,41
Ортостатические нарушения	0,53±0,74	0,33±0,49	0,40±0,63
Тошнота	0,40±0,63	0,07±0,26	0,00±0,00*
Гипертензия	0,93±0,80	0,13±0,35**	0,20±0,41**
Гипотония	0,00±0,00	0,13±0,35	0,13±0,52
Тахикардия	1,67±0,90	0,27±0,70**	0,27±0,70**
Вегетативные расстройства пароксизмального характера	1,87±0,92	0,20±0,56**	0,20±0,56**

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  - среднеквадратичное отклонение; \*, \*\* - достоверные различия по сравнению с фоновыми значениями в каждой группе при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона).

Таблица 14 - Терапевтическая динамика психопатологической симптоматики при применении феназепама у больных ТИР

Психопатологические симптомы	Дни терапии		
	фон	7 день	14 день
Тревога	3,09±0,54	1,18±1,08**	1,27±1,10**
Повышенная раздражительность	1,82±0,98	0,55±0,82*	0,82±1,08
Аффективная лабильность	1,73±0,79	0,36±0,67**	0,64±0,92*
Пониженное настроение	0,82±0,87	0,09±0,30*	0,36±0,67
Повышенное настроение	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Суточные колебания настроения	0,27±0,47	0,18±0,40	0,09±0,30
Ситуационно-мотивированный характер настроения	0,91±0,83	0,27±0,65*	0,27±0,65*
Повышенная истощаемость	1,55±0,93	1,91±1,51	2,00±1,26
Апатичность, безразличие	0,82±0,87	0,91±1,14	1,09±1,14
Психомоторное возбуждение	0,18±0,40	0,00±0,00	0,00±0,00
Психомоторная заторможенность	0,27±0,47	1,82±1,40*	1,73±1,35*
Расстройства засыпания	1,55±1,37	0,18±0,60*	0,18±0,60*
Нарушения глубины и длительности ночного сна	1,36±1,21	0,18±0,60*	0,18±0,60*
Расстройства пробуждения	1,09±1,14	0,73±1,10	0,82±1,17
Сонливость	0,82±0,87	2,09±1,14**	2,09±1,04**
Навязчивости идеаторные	1,91±1,76	1,55±1,57*	1,64±1,63
Пониженный аппетит	0,27±0,90	0,09±0,30	0,18±0,40
Гиперестезия	0,45±0,69	0,00±0,00*	0,27±0,65
Локализованные витальные ощущения	0,36±0,81	0,00±0,00	0,00±0,00
Сенестопатии	0,55±0,82	0,09±0,30	0,09±0,30
Фобические расстройства	3,55±0,69	2,09±1,51**	2,18±0,25**
Сверхценные образования	1,55±1,29	1,45±1,21	1,36±1,12
Общая оценка адаптации	1,09±0,83	0,82±0,87	1,00±0,89
Мышечная гипотония	0,36±0,67	1,27±1,35	1,36±1,29
Потливость	0,73±0,90	0,00±0,00*	0,09±0,30*
Сухость во рту	0,55±0,69	0,18±0,40	0,27±0,47
Лабильность вазомоторов	1,09±0,70	0,00±0,00**	0,09±0,30**
Головные боли	1,18±0,87	0,18±0,60*	0,00±0,00**
Боли в различных местах тела	0,91±1,04	0,55±0,82	0,36±0,67*
Ортостатические нарушения	0,55±1,04	0,55±1,04	0,64±1,03
Тошнота	0,55±0,93	0,00±0,00	0,00±0,00
Гипертензия	0,09±0,30	0,09±0,30	0,00±0,00
Гипотония	0,27±0,47	0,27±0,47	0,27±0,47
Тахикардия	1,64±0,67	0,45±0,69**	0,09±0,30**
Вегетативные расстройства пароксизмального характера	1,45±1,13	0,36±0,50*	0,27±0,47*

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  - среднеквадратичное отклонение; \*, \*\* - достоверные различия по сравнению с фоновыми значениями в каждой группе при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона).

Действие 14-ти дневного применения феназепама у больных сложными тревожными нарушениями с ТФР и ТИР выразалось в позитивном терапевтическом изменении отдельных симптомов с первых дней терапии, достигая к 7 дню достоверных изменений, без значимого изменения состояние в целом. Однако в последующем отмечалось усиление выраженности психопатологической симптоматики на 14 день терапии препаратом.

Полученные результаты сравнительного анализа динамики психопатологической симптоматики, сгруппированной по реализующимся клинико-фармакологическим эффектам феназепама, свидетельствуют о различиях в характере терапевтического действия препарата у больных тревожными расстройствами в зависимости от структуры нарушений. Выявлено позитивное анксиолитическое, гипнотическое, антиневротическое и вегетотропное действие, а также седативный и миорелаксантный эффекты препарата с углублением выраженности астенических нарушений, психомоторной заторможенности, сонливости, слабости, апатичности и мышечной гипотонии у больных тревожными расстройствами. Седативное и миорелаксантное действия феназепама имеют наибольшую выраженность у больных со сложной структурой тревожных расстройств, достигая значимых показателей при ТФР и ТИР по сравнению с больными ГТР при  $p \leq 0,05$  (таблица 15). Действие феназепама у больных ГТР проявлялось в анксиолитическом, гипнотическом и вегетонормализующем эффектах и не сопровождалось усилением астенических нарушений и проявлений дневной сонливости (по шкале ШОВС), а у части больных - даже с некоторым позитивным влиянием на астению, с практически полной редукцией всей психопатологической симптоматики. Тогда как у больных сложными тревожными расстройствами при ТФР и особенно ТИР действие феназепама выразалось лишь в позитивной динамике отдельных проявлений в состоянии больных с реализацией анксиолитического, гипнотического, вегетонормализующего, незначительного антиневротического эффектов, а также выраженного седативного и миорелаксантного, без значимого изменения их психопатологического состояния в целом.

Таблица 15 - Динамика психопатологических нарушений, отражающих клиничко-фармакологические эффекты феназепама у больных ГТР, ТФР и ТИР

Психопатологические симптомы (клиничко-фармакологические эффекты)	Изучаемые группы	Дни терапии		
		Фон	7 день	14 день
Тревожные расстройства (анксиолитический)	ГТР	2,3±0,3	0,5±0,4**	0,4±0,3**
	ТФР	2,2±0,7	0,6±0,6**	0,5±0,6**
	ТИР	2,3±0,9	0,7±0,7*	0,9±0,8*
Расстройства настроения («антигипотимический»)	ГТР	0,4±0,9	0,1±0,2	0,1±0,2
	ТФР	0,4±0,5	0,1±0,3*	0,4±0,6
	ТИР	0,5±0,6	0,1±0,2	0,2±0,3
Астенические расстройства (антиастенический)	ГТР	1,2±1,0	1,2±1,2 <sup>3</sup>	1,0±1,2 <sup>3</sup>
	ТФР	0,6±0,4	1,1±1,3	1,2±1,3
	ТИР	0,9±0,5	1,6±1,2 <sup>1</sup>	1,6±1,1 <sup>1</sup>
Расстройства сна (гипнотический)	ГТР	2,0±0,7	0,2±0,4**	0,0±0,0** <sup>3</sup>
	ТФР	1,9±0,9	0,1±0,3** <sup>3</sup>	0,1±0,3** <sup>3</sup>
	ТИР	1,5±1,1	0,2±0,6* <sup>2</sup>	0,2±0,6* <sup>1,2</sup>
Дневная сонливость (влияние на уровень бодрствования)	ГТР	1,2±0,5	1,3±1,2	1,0±1,5 <sup>3</sup>
	ТФР	0,6±0,9	1,6±1,2*	1,5±1,4
	ТИР	0,8±0,8	2,1±1,1**	2,1±1,0* <sup>1</sup>
Невротические расстройства (антиневротический)	ГТР	1,1±0,6	0,3±0,4* <sup>2</sup>	0,2±0,3* <sup>2</sup>
	ТФР	1,2±0,6	0,7±0,6** <sup>1</sup>	0,7±0,6** <sup>1</sup>
	ТИР	1,9±0,8	1,3±0,9*	1,3±0,9*
Вегетативные расстройства (вегетотропный)	ГТР	2,3±0,3	0,5±0,4**	0,4±0,3**
	ТФР	1,0±0,5	0,2±0,5**	0,2±0,4**
	ТИР	1,0±0,5	0,1±0,2**	0,1±0,2**
Миорелаксация (миорелаксантный)	ГТР	0,4±0,7	0,6±1,2*	0,7±1,2*
	ТФР	0,3±0,9	0,9±1,1	0,9±1,1
	ТИР	0,4±0,7	1,3±1,4	1,4±1,3

Примечания: Показатели приведены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  – среднее арифметическое, а  $SD$  – стандартное отклонение). \*,\*\* - достоверные изменения по сравнению с исходными показателями при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона). <sup>1,2,3</sup> - достоверные различия между нозологическими группами при  $p \leq 0,05$  (критерий Манна-Уитни); 1-ГТР, 2-ТФР, 3-ТИР.

Согласно результатам методик оценки выраженности тревоги (шкала Гамильтона для оценки тревоги), астении (визуальная аналоговая шкала ВАШ-А и шкала самооценки астении MFI-20), функционального состояния самочувствия, активности, настроения (методика САН) и ситуационной тревожности (методика Спилбергера-Ханина) при 14-ти дневном применении феназепама отмечались схожие тенденции в реализации эффектов препарата у больных тревожными расстройствами разной структуры (таблица 16). У больных ГТР отмечалось снижение показателей тревоги и ситуативной тревожности с первых дней терапии феназепамом, достигавшее достоверных изменений к 7 дню, с постепенным усилением этих эффектов на 14 день, а также повышение настроения на 14 день терапии. У больных ТФР и ТИР снижалась тревога на 7 день с последующим некоторым «откатом» достигнутых улучшений к 14 дню терапии. Анализ результатов динамики показателей тревоги и астении может свидетельствовать о реализации достаточного анксиолитического действия феназепама вне зависимости от структуры тревожного синдрома. При этом степень терапевтической редукции тревоги при применении феназепама у больных тревожными нарушениями различается с наибольшим положительным влиянием препарата при простых, по сравнению со сложными тревожными расстройствами.

Таблица 16 - Динамика показателей выраженности тревоги, астении, самочувствия, активности, настроения и ситуационной тревожности при терапии феназепамом больными ГТР, ТФР и ТИР

Методики исследования		Дни терапии		
		фон	7 день	14 день
ГТР				
Шкала Гамильтона для оценки тревоги		21,09±3,80	7,18±6,43**	5,45±6,76** <sup>3</sup>
Визуальная аналоговая шкала ВАШ-А		5,33±1,50	5,76±2,99	5,01±2,6
Шкала самооценки астении MFI-20		51,82±11,91	53,64±20,86	50,82±19,04
САН	Самочувствие	44,00±6,50	47,18±14,98	49,73±12,48
	Активность	45,64±5,03	41,64±12,60	44,64±11,53
	Настроение	43,27±6,81	51,91±11,12	51,82±8,39*
Методика Спилбергера-Ханина (ситуационная тревожность)		51,82±11,91	37,36±10,76*	36,91±10,33*
Скрининговая методика оценки когнитивных способностей Якобса		27,45±1,92	28,27±2,05 <sup>2</sup>	28,45±1,86 <sup>2</sup>
ТФР				
Шкала Гамильтона для оценки тревоги		24,53±3,83	7,20±6,58**	6,33±6,92**
Визуальная аналоговая шкала ВАШ-А		5,30±1,62	4,40±2,63	4,69±2,91
Шкала самооценки астении MFI-20		56,64±15,07	51,33±16,57	51,27±17,71
САН	Самочувствие	42,80±12,23	44,47±12,40	44,80±14,33
	Активность	46,67±11,97	41,93±11,72	43,67±11,70
	Настроение	42,47±12,40	48,27±14,92	47,80±15,53
Методика Спилбергера-Ханина (ситуационная тревожность)		50,27±9,88	40,67±11,78	39,73±11,94*
Скрининговая методика оценки когнитивных способностей Якобса		27,60±2,41	27,73±2,22 <sup>1</sup>	28,27±1,79 <sup>1</sup>
ТИР				
Шкала Гамильтона для оценки тревоги		22,45±6,46	9,00±6,75**	9,09±6,95** <sup>1</sup>
Визуальная аналоговая шкала ВАШ-А		6,46±1,62	5,27±3,24	5,38±3,23
Шкала самооценки астении MFI-20		61,64±13,00	62,09±15,73	62,18±16,69
САН	Самочувствие	37,27±9,22	42,45±15,47	43,45±16,34
	Активность	41,36±8,95	40,00±13,56	42,55±14,14
	Настроение	40,82±12,06	45,36±18,29	46,27±17,29
Методика Спилбергера-Ханина (ситуационная тревожность)		51,36±9,47	44,09±8,94	43,36±11,39
Скрининговая методика оценки когнитивных способностей Якобса		27,73±1,62	27,91±1,87	27,73±1,85

Примечания: данные приведены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  – среднее арифметическое, а  $SD$  – стандартное отклонение). \*,\*\* - достоверные изменения по сравнению с исходными показателями при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  (критерий Уилкоксона). <sup>1,2,3</sup> - достоверные различия между нозологическими группами при  $p \leq 0,05$  (критерий Манна-Уитни); 1-ГТР, 2-ТФР, 3-ТИР.

### **3.3 Сравнительная характеристика клинико-фармакологического действия и терапевтической эффективности афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами**

Сравнительный анализ спектральных характеристик и эффектов разных анксиолитиков афобазола и феназепама у больных тревожными расстройствами проводился по данным терапевтической динамики показателей симптоматики, отражающей клинико-фармакологические эффекты препаратов. Сравнение терапевтической динамики 14-ти дневного применения афобазола и феназепама проводилось у больных в объединенной группе тревожных расстройств в связи с необходимостью более выразительно отразить спектральные особенности препаратов. Представленность больных ГТР, ТФР и ТИР в терапевтических группах применяющих афобазол и феназепам была сопоставима. Полученные результаты свидетельствуют об имеющихся принципиальных различиях в действии изучаемых анксиолитиков (рисунок 2) при тревожных расстройствах.

Действие афобазола и феназепама у больных реализовывалось в анксиолитическом, антиневротическом, гипнотическом с нормализацией ночного сна и вегетотропным эффектами с большей выраженностью у бензодиазепинового анксиолитика ( $p \leq 0,05$ ). Действие афобазола преимущественно определялось более выраженным антиастеническим, стимулирующим и «антигипотимическим» эффектами, что проявлялось в уменьшении повышенной слабости, апатичности и утомляемости, повышения работоспособности и настроения. Действие феназепама отличалось более значимым седативным, астенизирующим и миорелаксантным эффектами, что сопровождалось усилением дневной сонливости, слабости, а также излишней мышечной расслабленностью.

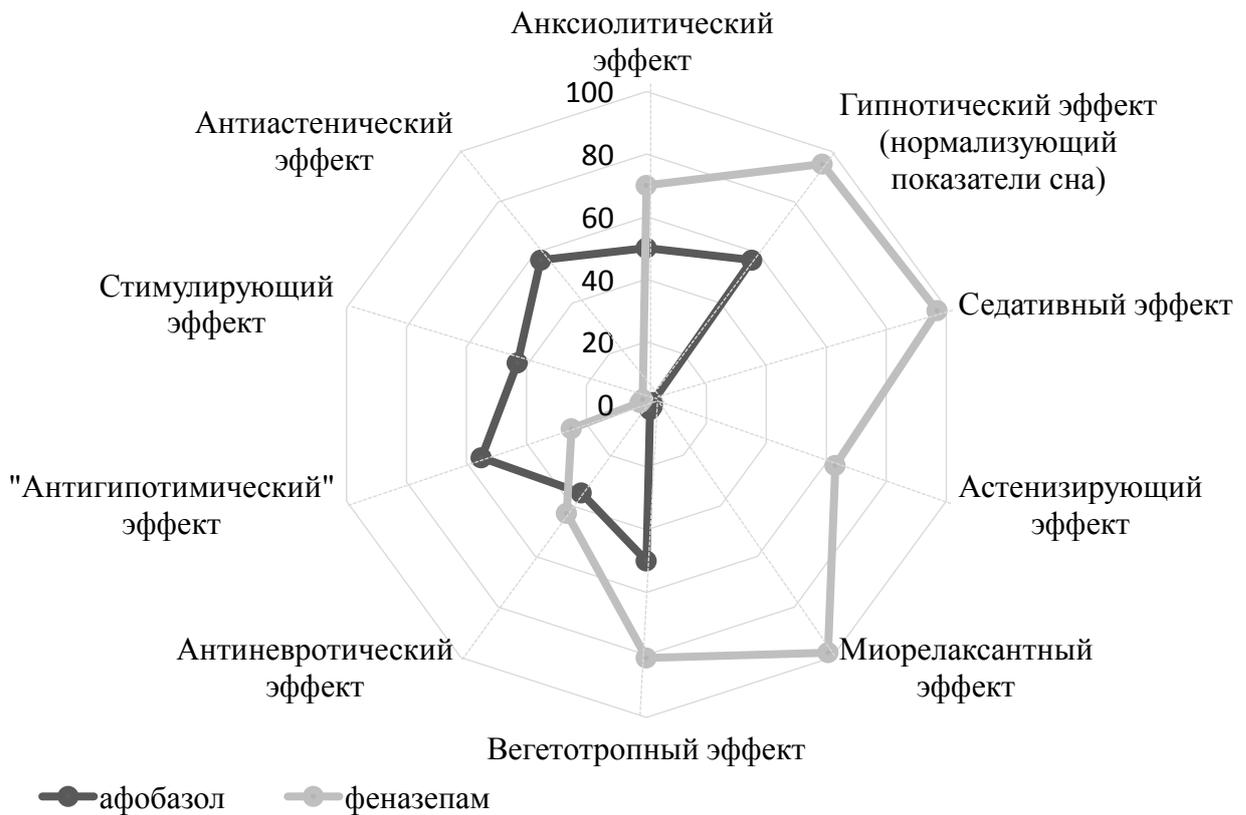


Рисунок 2 - Спектральная характеристика терапевтического действия афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами

Примечание: данные приведены в виде  $\frac{X_0 - X_{14}}{X_0}$ , где  $X_0$  – показатель до лечения,  $X_{14}$  – на 14 день терапии

Результаты терапевтической эффективности, оцененные с использованием субшкал CGI общее улучшение, терапевтический эффект и побочные эффекты, при 14-ти дневном применении разных анксиолитиков афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами ГТР, ТФР и ТИР представлены в таблице 17. Определена высокая эффективность афобазола по субшкале CGI общее улучшение с очень большим и большим улучшением у 72% больных ГТР, по сравнению с 34% больными при ТФР (хи-квадрат равен 14,5 при  $p \leq 0,05$ ) и 24% - при ТИР. Аналогичные результаты были получены по субшкале CGI терапевтический эффект со значительным и умеренным улучшением состояния у 76% больных ГТР, по сравнению с 53% и 24% больных ТФР и ТИР (хи-квадрат равен 10,8 при  $p \leq 0,05$ ). Определена высокая переносимость афобазола и отсутствие

побочных и нежелательных эффектов у препарата на 14 день терапии у всех больных ГТР, ТФР и ТИР.

Терапевтическая эффективность феназепама у больных с тревожными расстройствами разной структуры имела более высокие результаты терапии у больных с ГТР и ТФР и снижалась при более сложной структуре тревожных расстройств при ТИР. Больше общее улучшение отмечалось у 46% больных ГТР, 39% больных ТФР (из которых у 13% наблюдалось очень большое улучшение) и 27% - при ТИР. Значительный и умеренный терапевтический эффект отмечались у 55% больных ГТР, 60% больных ТФР и у 27% - при ТИР (хи-квадрат равен 5,17 при  $p \leq 0,05$ ). При применении феназепама у всех больных ГТР, ТФР и ТИР отмечались побочные эффекты разной степени выраженности и влияния на состояние больных. Побочные эффекты феназепама отсутствовали у больных ГТР и ТФР (54% и 40% соответственно) или существенно не влияли на состояние больных ТИР (более 55%). Побочные эффекты с существенным влиянием на состояние больного или даже превосходящие терапевтический эффект отмечались во всех группах у больных вне зависимости от структуры тревожного расстройства - у 36% больных ГТР, у 40% - ТФР и 36% - ТИР).

Принципиально важное значение имеют данные сравнительного анализа терапевтической эффективности на 14 день терапии разными анксиолитиками афобазолом и феназепамом, указывающие на преимущество афобазола по сравнению с феназепамом у больных ГТР, с высокими результатами терапии по субшкале CGI общее улучшение (хи-квадрат равен 7,8 при  $p \leq 0,05$ ). Полученные результаты эффективности афобазола по субшкале CGI терапевтический эффект у больных ГТР имели тенденцию к более высоким показателям по сравнению с феназепамом. Эффективность афобазола и феназепама по шкалам CGI общее улучшение и терапевтический эффект у больных со сложными тревожными нарушениями с ТФР и ТИР достоверно не различалась. Отмечалась высокая переносимость афобазола с отсутствием побочных эффектов при его применении по сравнению с феназепамом, при использовании которого отмечались разной степени выраженности нежелательные эффекты.

Таблица 17 - Терапевтическая эффективность 14-ти дневного применения афобазола и феназепама у больных тревожными расстройствами (по субшкалам CGI общее улучшение, терапевтический эффект и побочные эффекты)

Показатели		Изучаемые группы больных					
		Афобазол			Феназепам		
		ГТР	ТФР	ТИР	ГТР	ТФР	ТИР
Общее улучшение	Очень большое улучшение	7(28%)	2(7%)	-	-	2(13%)	-
	Большое улучшение	11(44%)	8(27%)	6(24%)	5(46%)	4(26%)	3(27%)
	Небольшое улучшение	7(28%)	16(53%)	15(60%)	3(27%)	6(40%)	7(63%)
	Изменений нет или ухудшение состояния	-	4(13%)	4(16%)	3(27%)	3(20%)	1(10%)
Терапевтический эффект	Значительный. Существенное улучшение. Полная или почти полная ремиссия	7(28%)	4(13%)	-	1(9%)	3(20%)	-
	Умеренный. Улучшение. Частичная ремиссия	12(48%)	12(40%)	6(24%)	5(46%)	6(40%)	3(27%)
	Минимальный. Незначительное улучшение, которое не отражается на состоянии больного в целом	6(24%)	11(37%)	16(64%)	2(18%)	3(20%)	7(63%)
	Изменений нет или ухудшение состояния	-	3(10%)	3(12%)	3(27%)	3(20%)	1(9%)
Побочные эффекты	Нет	25 (100%)	30 (100%)	25 (100%)	6(54%)	6(40%)	1(9%)
	Существенно не влияет на состояние больного	-	-	-	1(9%)	3(20%)	6(55%)
	Существенно влияет на состояние больного	-	-	-	2(18%)	2(13%)	1(9%)
	Превосходят терапевтический эффект	-	-	-	2(18%)	4(27%)	3(27%)

Примечание: данные представлены в абсолютных (количество больных) и относительных (%) значениях.

Полученные результаты опубликованы в работах с соавторами [18, 36, 37, 38, 47, 388].

## **ГЛАВА 4**

### **СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ АФОБАЗОЛА И ФЕНАЗЕПАМА БОЛЬНЫМИ ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

Субъективная оценка действия афобазола и феназепама у больных тревожными расстройствами разной структуры изучалась при применении однократной тестовой дозы препаратов в первый день и при курсовом применении на 14 день терапии.

#### **4.1 Субъективная оценка действия однократной тестовой дозы и 14-ти дневного курсового применения афобазола у больных с тревожными расстройствами разной структуры**

Субъективная оценка действия однократной тестовой дозы афобазола (15мг) больными ГТР, ТФР и ТИР представлена на рисунке 3. Полученные результаты указывают на высокие показатели СО переносимости (от  $7,4 \pm 3,6$  до  $8,2 \pm 3,6$  балла) и желания продолжить прием афобазола (от  $5,7 \pm 5,8$  до  $6,6 \pm 5,1$  баллов) больными. Параметры СО направленности действия тестовой дозы препарата больными соответствуют средним значениям активирующего (от  $3,0 \pm 3,5$  до  $3,7 \pm 3,2$  баллов) и успокаивающего действия (от  $5,6 \pm 3,1$  до  $6,2 \pm 3,2$  баллов) препарата. Важно отметить, что показатели СО тестовой дозы афобазола больными находятся в широком диапазоне и не различаются в зависимости от структуры тревожных нарушений.

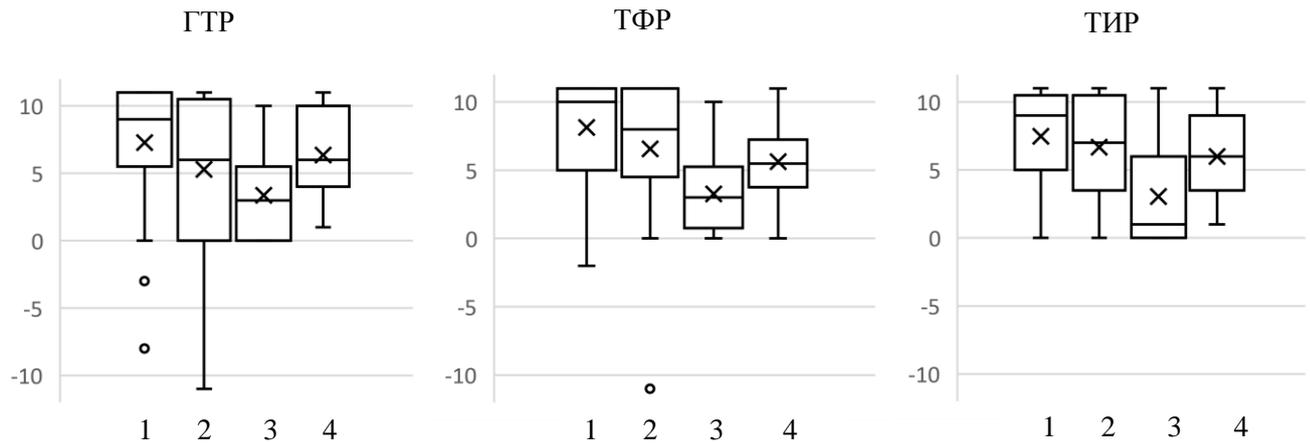


Рисунок 3 - Субъективная оценка однократной тестовой дозы афобазола больными с различными по структуре тревожными расстройствами

Примечание: по оси ординат-баллы СО, по оси-абсцисс – показатели СО: 1- переносимость, 2- желание продолжить прием препарата, 3- активирующее действие, 4- успокаивающее действие; × - средние значения,  $\square$  50% наблюдений, I – минимум-максимум, ° - выбросы

Динамика показателей СО при 14-дневном применении афобазола у больных различалась в зависимости от структуры тревожного расстройства (таблица 18). Все показатели СО (переносимость, желание продолжить прием препарата, активирующее и успокаивающее действие) при длительном применении афобазола у больных ГТР улучшались, в отличие от СО у больных ТФР и ТИР. Динамика СО переносимости и желания продолжить прием препарата больными с тревожными расстройствами сложной структуры имела разнонаправленный характер - оценка переносимости имела тенденцию к повышению у больных ТФР и ТИР, а желание продолжить прием препарата - тенденцию к снижению показателя у больных ТИР. Полученные результаты динамики СО могут свидетельствовать об отсутствии нежелательных явлений у афобазола и наиболее полном соответствии эффектов препарата состоянию больных при простом по структуре тревожном расстройстве при ГТР. Отмеченная тенденция подтверждается высокими значениями показателей изменения мнения о препарате и его эффективности у больных ГТР, по сравнению с больными ТФР и ТИР. Значение показателя СО активирующего действия афобазола повышалось у всех больных, а показателя успокаивающего

действия – только у больных ГТР и ТФР, что может отражать особенности клинико-фармакологического действия афобазола, по-разному реализующиеся у больных с разной структурой тревожных расстройств.

Таблица 18 - Показатели субъективной оценки однократной тестовой дозы и 14-ти дневного применения афобазола у больных с разными по структуре тревожными расстройствами

Параметры субъективной оценки	Изучаемые группы больных					
	ГТР		ТФР		ТИР	
	ТД	14 день	ТД	14 день	ТД	14 день
Переносимость препарата	7,7±5,2	10,1±2,3*	8,2±3,6	8,9±4,1	7,4±3,6	8,3±3,1
Желание продолжить прием препарата	5,7±5,8	8,8±3,6*	6,6±5,1	6,7±5,3	6,6±3,6	4,8±4,8
Активирующее действие	3,7±3,2	6,0±3,1*	3,2±3,0	4,5±4,0*	3,0±3,5	4,2±2,5*
Успокаивающее действие	6,2±3,2	7,7±2,3*	5,6±3,1	6,6±3,6*	6,0±3,1	5,6±3,0
Изменение мнения о препарате	-	7,8±3,2 <sup>2,3</sup>	-	3,0±4,4 <sup>1</sup>	-	3,1±5,2 <sup>1</sup>
Эффективность препарата	-	8,2±2,9 <sup>2,3</sup>	-	5,9±3,7 <sup>1</sup>	-	4,3±3,6 <sup>1</sup>

Примечание: данные представлены в виде среднего значения ± среднеквадратичного отклонения (M±SD), ТД- тестовая доза, \*,\*\* - достоверность различий по сравнению с тестовой дозой при p≤0,05 (критерий Уилкоксона), <sup>1,2,3</sup> - достоверные различия между нозологическими группами при p≤0,05 (критерий Манна-Уитни); 1-ГТР, 2-ТФР, 3-ТИР.

#### 4.2 Субъективная оценка действия однократной тестовой дозы и 14-ти дневного курсового применения феназепам у больных с тревожными расстройствами разной структуры

Данные показателей СО однократной тестовой дозы феназепам (1мг) у больных тревожными расстройствами представлены на рисунке 4. Проведенный анализ показателей выявил статистически значимые различия СО тестовой дозы феназепам у больных в зависимости от структуры тревожных нарушений. Полученные результаты СО свидетельствуют о достоверно лучшей переносимости

и высоком желании продолжить прием феназепама больными ГТР ( $7,6 \pm 4,5$  и  $8,4 \pm 2,5$ ) и ТФР ( $6,7 \pm 4,0$  и  $7,0 \pm 2,9$ ), по сравнению с больными ТИР ( $3,6 \pm 6,2$  и  $4,4 \pm 5,7$ ). Показатели СО больными направленности действия однократной дозы феназепама соответствовали низким и средним значениям активирующего и высоким значениям успокаивающего действия препарата. При этом значение СО активирующего действия было выше у больных ГТР ( $4,3 \pm 3,6$ ) по сравнению с больными ТФР ( $1,0 \pm 2,4$ ), а показателя успокаивающего действия - у больных ГТР ( $8,2 \pm 2,8$ ) и ТФР ( $8,1 \pm 2,4$ ) по сравнению с больными ТИР ( $5,2 \pm 3,3$ ) при  $p \leq 0,05$ .

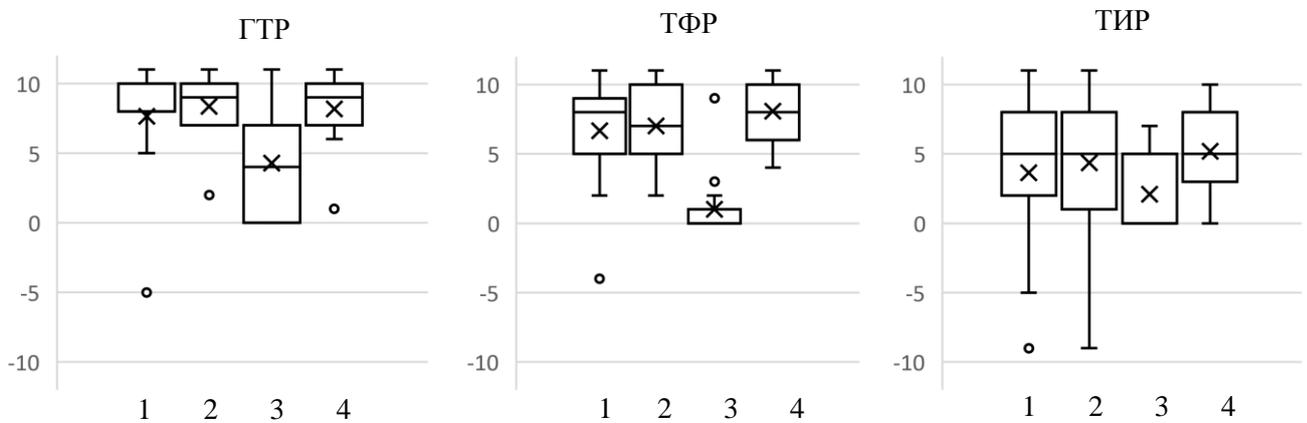


Рисунок 4 - Субъективная оценка однократной тестовой дозы феназепама больными с различными по структуре тревожными расстройствами

Примечание: по оси ординат-баллы СО, по оси-абсцисс – показатели СО: 1- переносимость, 2- желание продолжить прием препарата, 3- активирующее действие, 4- успокаивающее действие; × - средние значения,  $\square$  50% наблюдений, I – минимум-максимум,  $^{\circ}$  - выбросы

При анализе динамики СО 14-ти дневного применения феназепама у больных тревожными нарушениями разной структуры отмечена тенденция в изменении показателей по сравнению с СО тестовой дозы препарата (таблица 19). Показатели переносимости и желания продолжить прием у всех больных несколько снижались при курсовом применении феназепама. Такие результаты могут свидетельствовать о плохой переносимости больными препарата в связи с его нежелательными явлениями, что ухудшало СО мнения о препарате больными при его применении

вне зависимости от структуры тревожного расстройства и показатели СО эффективности терапии в ряду ГТР→ТФР→ТИР.

Динамика СО направленности действия у больных разных групп на 14 день терапии имела разнонаправленные изменения. СО активирующего действия имела тенденцию к незначительному повышению у некоторых больных со сложными тревожными нарушениями ТФР и ТИР, тогда как у больных ГТР она не изменялась или снижалась. Показатель СО успокаивающего действия, наоборот, повышался у больных ГТР и ТИР и снижался – при ТФР. Результаты динамики СО больными направленности действия феназепама отражают особенности клинко-фармакологического действия препарата, по-разному реализующегося у них в зависимости от структуры тревожных расстройств.

Таблица 19 - Показатели субъективной оценки однократной тестовой дозы и 14-ти дневного применения феназепама больными с разными по структуре тревожными расстройствами

Параметры субъективной оценки	Изучаемые группы больных					
	ГТР		ТФР		ТИР	
	ТД	14 день	ТД	14 день	ТД	14 день
Переносимость препарата	7,6±4,5	5,3±8,3	6,7±4,0	5,4±6,7	3,6±6,2	4,3±7,8
Желание продолжить прием препарата	8,4±2,5 <sup>3</sup>	5,6±6,9	7,0±2,9	3,5±7,5	4,4±5,7 <sup>1</sup>	3,5±7,8
Активирующее действие	4,3±3,6 <sup>2</sup>	3,8±3,8	1,0±2,4 <sup>1</sup>	2,7±3,5	2,1±2,6	3,6±3,9
Успокаивающее действие	8,2±2,8 <sup>3</sup>	8,7±2,7	8,1±2,4 <sup>3</sup>	7,5±4,1	5,2±3,3 <sup>1,2</sup>	6,5±3,5
Изменение мнения о препарате		4,4±6,8		4,7±5,7		3,1±6,2
Эффективность препарата		7,2±3,6		6,3±4,8		4,8±5,9

Примечание: данные представлены в виде среднего значения ± среднеквадратичного отклонения (M±SD), ТД- тестовая доза, <sup>1,2,3</sup> - достоверные различия между нозологическими группами при  $p \leq 0.05$  (критерий Манна-Уитни); 1-ГТР, 2-ТФР, 3-ТИР.

### 4.3 Сравнительная характеристика субъективной оценки действия тестовой дозы и 14-ти дневного курсового применения афобазола и феназепама больными с тревожными расстройствами

Сравнительный анализ СО действия препаратов проводился у больных в объединенной группе тревожных расстройств в связи с необходимостью более рельефно отразить особенности спектра субъективных эффектов действия анксиолитиков. Результаты значений показателей СО больными с тревожными расстройствами действия тестовых доз афобазола и феназепама представлены на рисунке 5. Установлено, что имеются различия в СО тестовых доз разных по спектральным характеристикам препаратов. Отмечено достоверно лучшая СО переносимости афобазола и большая выраженность СО успокаивающего действия тестовой дозы феназепама (при  $p \leq 0,05$ ).



Рисунок 5 - Субъективная оценка тестовой дозы афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами

Примечание: \*- достоверность различий между терапевтическими группами при  $p \leq 0,05$  (критерий Краскела- Уоллиса).

Данные СО курсового применения афобазола и феназепама больными с тревожными расстройствами на 14 день терапии представлены на рисунке 6.

Сравнительный анализ СО длительного применения анксиолитиков подтверждает тенденции, отмечаемые больными при действии тестовых доз препаратов. Получены высокие показатели СО больными с тревожными расстройствами переносимости, желаня продолжить прием и активирующего действия афобазола, по сравнению с феназепамом ( $p \leq 0,05$ ). Эти результаты могут свидетельствовать об отсутствии нежелательных явлений при применении афобазола и большей конгруэнтности спектра его действия состоянию больных с тревожными расстройствами по сравнению с феназепамом.



Рисунок 6 - Субъективная оценка курсового применения афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами

Примечание: \*- достоверность различий между терапевтическими группами при  $p \leq 0,05$  (критерий Краскела- Уоллиса).

Полученные результаты опубликованы в работах с соавторами [42, 49, 50, 293].

## ГЛАВА 5

### ВЗАИМОСВЯЗЬ СУБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ОДНОКРАТНОЙ ТЕСТОВОЙ ДОЗЫ АНКСИОЛИТИКОВ АФОБАЗОЛА И ФЕНАЗЕПАМА У БОЛЬНЫХ ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ С ОБЪЕКТИВНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

#### 5.1 Взаимосвязь субъективной оценки однократной тестовой дозы афобазола у больных ГТР, ТФР и ТИР с личностно-типологическими особенностями, психопатологической структурой состояния, терапевтической динамикой психопатологических расстройств и клинико-фармакологическими эффектами препарата

Для анализа взаимосвязи СО тестовой дозы афобазола с объективными характеристиками состояния больных и терапевтического действия препарата был проведен корреляционный анализ между изучаемыми показателями. В результате получено большое количество достоверных корреляционных связей (при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ) между параметрами СО и показателями личностно-типологических особенностей (по данным шкал СМИЛ и ЛОБИ) больных ГТР, ТФР и ТИР.

Получены корреляции между показателями СО желания продолжить прием афобазола и его успокаивающего действия с личностными особенностями больных ГТР, отражающих повышенную тревожность ( $r=0,564$ ,  $r=0,468$ ), обидчивость и раздражительность ( $r=0,467$ ), неуверенность в себе, индивидуалистичность ( $r=0,644$ ,  $r=0,630$ ), быструю истощаемость, эмоциональную неустойчивость и демонстративность ( $r=0,602$ ) (шкалы СМИЛ) (таблица 20). Установлены обратные зависимости СО желания продолжить прием и успокаивающего действия препарата с показателями ЛОБИ по типам отношения к болезни ( $r=-0,456$ ,  $r=-0,532$ ), характеризующие недоверие к лекарственным препаратам и неблагоприятному исходу терапии.

Таблица 20 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы афобазола и личностно-типологических особенностей (СМИЛ и ЛОБИ) больных ГТР

Параметры		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
СМИЛ	Лживость	-0,483*	-	-	-
	Коррекция	-	-	-	0,474*
	Сверхконтроль	-	0,467*	-	
	Эмоциональная лабильность	-	-	-	0,602**
	Тревожность	-	0,564*	-	0,468*
	Индивидуалистичность	-	0,644**	-	0,630**
ЛОБИ	Тревожный тип реагирования	-	-	-	-0,532*
	Паранойяльный тип реагирования	-	-0,456*	-	-

Примечание: \*,\*\* - представлены достоверные значения коэффициентов корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Корреляционные связи показателей СО действия афобазола больными ТФР получены в основном с параметрами ЛОБИ по типу отношения к болезни (таблица 21). Определены зависимости СО активирующего и успокаивающего действия препарата с психологическими чертами личности, отражающими нетерпимость к болевым ощущениям и неудачам в лечении ( $r = -0,471$ ), склонность к навязчивым мыслям и желанию поиска новых способов лечения и мнений разных специалистов ( $r = 0,445$ ), с требовательным исключительным отношением к себе ( $r = -0,558$ ). Показатели СО переносимости афобазола коррелировали с особенностями больных, характеризующие «уход в работу» от болезни с отказом от помощи и желанием сохранить свой активный трудовой и социальный статус ( $r = 0,413$ ).

Показатели СО действия афобазола коррелировали с единичными параметрами личностно-типологических особенностей больных ГТР (таблица 22). СО переносимости препарата связана с показателями ригидности больных, отражающими упорство, стеничность установок, отсутствие гибкости мыслительных процессов, характерными для данных больных ( $r = 0,442$ ), а

параметры СО активирующего действия афобазола - с показателями ЛОБИ по типу отношения к болезни с чертами чрезмерной сосредоточенности и преувеличения болезненных состояний, с избирательным отношением к результатам обследований и терапии ( $r=0,543$ ,  $r=0,494$ ).

Таблица 21 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы афобазола и личностно-типологических особенностей (СМИЛ и ЛОБИ) больных ТФР

Параметры		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
СМИЛ	Оптимистичность	-	-	-	-0,556**
ЛОБИ	Ипохондрический тип реагирования	-	-	0,445*	-
	Сенситивный тип реагирования	-	-	-	-0,471*
	Эгоцентрический тип реагирования	-	-	-	-0,588**
	Эргопатический тип реагирования	0,413*	-	-	-

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициентов корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Таблица 22 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы афобазола и личностно-типологических особенностей (СМИЛ и ЛОБИ) больных с ТИР

Параметры		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
СМИЛ	Ригидность	0,442*	-	-	-
ЛОБИ	Ипохондрический тип реагирования	-	-	0,543*	-
	Эргопатический тип реагирования	-	-	0,494*	-

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициентов корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Получены множественные достоверные корреляции между параметрами СО действия афобазола и показателями психопатологического состояния больных тревожными расстройствами разной структуры по данным шкал ШОВС, НАМА, оценки когнитивных способностей Jacobs и CGI.

У больных ГТР показатели СО переносимости действия афобазола имеют обратные связи с тяжестью их состояния ( $r=-0,496$ ) и астеническими проявлениями (повышенной истощаемостью  $r=-0,379$ , сонливостью  $r=-0,638$ ). СО желания продолжить прием афобазола связана с проявлениями тревожных нарушений – раздражительностью ( $r=0,537$ ), расстройствами сна ( $r=0,356$ ) и пробуждения ( $r=0,466$ ). СО направленности действия в основном взаимосвязана с различными показателями астении ( $r=0,420$ ) и сомато-вегетативных нарушений – лабильностью вазомоторов ( $r=0,366$ ), разнообразными алгиями ( $r=-0,492$ ,  $r=0,394$ ), ортостатическими нарушениями ( $r=-0,590$ ,  $r=-0,447$ ) и гипотонией ( $r=-0,358$ ) (таблица 23).

В результате корреляционного анализа показателей СО действия афобазола с параметрами состояния больных ТФР установлено, что СО переносимости положительно коррелирует с гиперестетическими проявлениями (повышенная раздражительность  $r=0,366$ , гиперестезия  $r=0,321$ , расстройства пробуждения  $r=0,507$ ), а показатели СО желания продолжить прием препарата отрицательно связаны с ними (аффективная лабильность  $r=-0,319$  и фобические нарушения  $r=-0,381$ ). Показатели оценки направленности действия афобазола больными ТФР имеют обратные корреляции с проявлениями состояния: СО активирующего действия - с астеническими нарушениями ( $r=-0,387$ ), СО успокаивающего действия - с проявлениями тревожных ( $r=-0,435$ ,  $r=-0,505$ ), вегетативных нарушений ( $r=0,324$ ,  $r=-0,489$ ) и тяжести состояния ( $r=-0,427$ ) (таблица 24).

Таблица 23 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы афобазола и характеристик состояния больных ГТР

Параметры психопатологического состояния		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
ШОВС	Раздражительность	-	0,537**	-	-
	Суточные колебания настроения	-	-	-	-0,360*
	Повышенная истощаемость	-0,379**	-	-	-
	Психомоторная заторможенность	-	-	-	-0,628**
	Нарушения глубины и длительности ночного сна	-	0,356*	-	-
	Расстройства пробуждения	-	0,466**	-	-
	Сонливость	-0,638**	-	0,420*	-
	Общая оценка адаптации	-0,352*	-	-	-
	Лабильность вазомоторов	-	-	0,366**	-
	Головные боли	-	-	-	-0,492**
	Боли в различных местах тела	-	-	0,394**	-
	Ортостатические нарушения	-	-	-0,590**	-0,447**
	Гипотония	-	-	-0,358*	-
	Тахикардия	-0,513**	-	-	-
	Вегетативные расстройства пароксизмального характера	-	0,582**	-	-
CGI	Тяжесть состояния	-0,496*	-	0,545*	-

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициентов корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Таблица 24 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы афобазола и характеристик состояния больных ТФР

Параметры психопатологического состояния		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
ШОБС	Тревога	-	-	-	-0,435**
	Раздражительность	0,366**	-	-	-
	Аффективная лабильность	-	-0,319**	-	-
	Повышенная истощаемость	-	-	-0,387**	-
	Расстройства пробуждения	0,507**	-	-	-
	Пониженный аппетит	-	-0,396**	-	-
	Гиперестезия	0,321**	-	-	-
	Фобические расстройства	-	-0,381**	-	-
	Сухость во рту	-	-0,328*	-	-0,324*
	Лабильность вазомоторов	-	-	-	-
	Пароксизмальные вегетативные расстройства	-	-	-	-0,489*
НАМА	Выраженность тревоги	-	-	-	-0,505**
Jacobs	Когнитивные способности	-	-0,402**	-	-
CGI	Тяжесть состояния	-	-	-	-0,427**

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициентов корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Определены корреляционные связи показателей СО действия афобазола с параметрами психопатологического состояния больных ТИР (таблица 25). СО переносимости и желания продолжить прием препарата связана с вегетативными проявлениями больных ТИР (сухость во рту  $r = -0,383$ , лабильность вазомоторов  $r = -0,377$ , гипотония  $r = -0,389$ ), а параметры СО направленности действия афобазола обратно пропорционально связаны с проявлениями тревожных и вегетативных нарушений (раздражительность  $r = -0,467$ , тревога  $r = -0,438$ ,  $r = -0,493$ , сенестопатии

$r=-0,587$ , сверхценности  $r=-0,491$ , нарушения ночного сна  $r=-0,358$  и пробуждения  $r=-0,395$ , потливость  $r=-0,394$ , головокружение  $r=-0,384$ , тошнота  $r=0,349$ , гипертензия  $r=-0,347$ ).

Таблица 25 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы афобазола и характеристик состояния больных ГТР

Параметры психопатологического состояния		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
ШОВС	Раздражительность	-	-	-	-0,467**
	Ситуационный характер настроения	-	-	-0,399*	-
	Нарушение ночного сна	-	-	-	-0,358**
	Расстройства пробуждения	-	-	-	-0,395**
	Пониженный аппетит	-	-	0,418*	-
	Сенестопатии	-	-	-0,587**	-
	Сверхценные образования	-	-	-0,491*	-
	Потливость	-	-	-	-0,394*
	Сухость во рту	-0,383*	-	-	-
	Лабильность вазомоторов	-0,377*	-	-	-
	Ортостатические нарушения	-	-	-	-0,384*
	Тошнота	-	-	0,349*	-
	Гипертензия	-	-	-	-0,347*
	Гипотония	-	-0,389*	-	-
НАМА	Выраженность тревоги	-	-	-0,438**	-0,493**

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициентов корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

В результате корреляционного анализа были установлены связи между параметрами субъективной оценки больными с тревожными расстройствами действия тестовой дозы афобазола и клинико-фармакологическими эффектами препарата, представленные сгруппированными показателями терапевтической динамики симптоматики по данным шкалы ШОВС на 14 день терапии.

У больных ГТР показатели СО тестовой дозы афобазола коррелировали с основными клинико-фармакологическими эффектами его действия (таблица 26).

СО переносимости была связана с проявлениями анксиолитического эффекта в виде позитивного действия афобазола на навязчивые сомнения и тревожные руминации ( $r=0,391$ ), стимулирующего эффекта препарата - на снижение сонливости ( $r=0,554$ ,  $r=0,416$ ) и вегетотропного действия - на уменьшение алгий ( $r=0,452$ ). СО желания продолжить прием афобазола коррелировала с проявлениями антигипотимического, антиастенического и вегетотропного его эффектов в виде повышения настроения ( $r=0,371$ ) и снижения слабости ( $r=0,435$ ) и сомато-вегетативных нарушений ( $r=0,523$ ). СО активирующего действия связана с анксиолитическим эффектом афобазола со снижением гиперестезии и эмоциональной лабильности ( $r=0,381$ ,  $r=0,388$ ), с антигипотимическим ( $r=0,452$ ,  $r=0,456$ ) и антиастеническим эффектом со снижением проявлений слабости ( $r=0,548$ ), с нормализующим ночной сон в виде улучшения засыпания ( $r=0,465$ ), а также вегетотропным эффектом препарата ( $r=-0,358$ ). СО больными успокаивающего действия коррелировала с антигипотимическим и вегетотропным действием в виде нормализации настроения и вегетативных дисфункций ( $r=0,365$ ,  $r=0,407$ ).

Показатели СО действия афобазола у больных ТФР были связаны с его клинико-фармакологическими эффектами (таблица 27). СО переносимости и желания продолжить прием препарата были связана с единичными проявлениями анксиолитического, нормализующего сон, прокогнитивного и вегетотропного эффектов в виде снижения у больных раздражительности ( $r=0,466$ ), улучшения нарушений сна ( $r=0,413$ ,  $r=-0,402$ ), счетных операций ( $r=0,415$ ) и отдельных ортостатических проявлений ( $r=0,365$ ). Параметры СО активирующего и успокаивающего действия афобазола больными коррелировали с проявлениями анксиолитического (снижение тревоги  $r=0,375$ ,  $r=0,502$  и аффективной лабильности  $r=0,385$ ), антиастенического эффектов (изменение слабости  $r=-0,409$ , апатичности  $r=-0,439$ , двигательной заторможенности  $r=-0,449$ ) и нормализующего ночной сон с позитивным влиянием на пробуждение ( $r=0,358$ ).

Таблица 26 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы и клинико-фармакологических эффектов афобазола у больных ГТР

Клинико-фармакологические эффекты	Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
<b>Анксиолитический эффект</b>				
аффективная лабильность	-	-	0,381**	-
гиперестезия	-	-	0,388*	-
навязчивости идеаторные	0,391*	-	-	-
<b>Антигипотимический эффект</b>				
пониженное настроение	-	0,371*	-	0,452*
локализованные витальные ощущения	0,474*	-	0,456*	-
<b>Антиастенический эффект</b>				
изменение астении	-	0,435**	0,548**	-
<b>Стимулирующий эффект</b>	0,554**			
сонливость	0,416**	-	-	-
<b>Гипнотический эффект/ нормализация ночного сна</b>				
расстройства засыпания	-	-	0,465*	-
<b>Вегетотропный эффект</b>				
боли в различных местах тела	0,452**	-	-	-
тошнота	-	0,523**	-	0,368*
гипертензия	-	-	-	0,407*
гипотония	-	-	-0,358*	-

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициентов корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Таблица 27 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы и клинико-фармакологических эффектов афобазола у больных ТФР

Клинико-фармакологические эффекты	Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
<b>Анксиолитический эффект</b>				0,375*
раздражительность	0,466*	-	-	
аффективная лабильность	-	-	-	0,385*
изменение тревоги (НАМА)	-	-	-	0,502**
<b>Антиастенический эффект</b>			0,332*	
повышенная истощаемость	-	-	-	-0,409*
апатичность, безразличие	-	-	-	-0,439*
психомоторная заторможенность	-	-	-	-0,449*
<b>Гипнотический эффект/ нормализация ночного сна</b>				0,358*
расстройства засыпания	-	-0,402*	-	-
расстройства пробуждения	0,413*	-	0,362*	-
<b>Вегетотропный эффект</b>				
ортостатические нарушения	0,365*	-	-	-
<b>Прокогнитивный эффект</b>				
изменение когнитивных способностей (Jacobs)	-	0,415*	-	-

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициентов корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

СО действия тестовой дозы афобазола больными ТФР была связана с отдельными проявлениями клинико-фармакологического действия препарата (таблица 28). Параметры СО переносимости и желания продолжить прием препарата коррелировали с динамикой единичных симптомов анксиолитического ( $r=0,388$ ), антиастенического ( $r=-0,357$ ) и вегетотропного ( $r=0,364$ ) эффектов афобазола. СО успокаивающего действия коррелировала с проявлениями анксиолитического действия в виде снижения аффективной составляющей навязчивых мыслей ( $r=0,390$ ), неприятных ощущений ( $r=0,353$ ) и суетливости ( $r=0,480$ ) и вегетотропного действия ( $r=-0,514$ ) афобазола. СО активирующего

действия была связана с динамикой улучшения сна ( $r=0,374$ ) и вегетативных функций ( $r=0,372$ ).

Таблица 28 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы и клинико-фармакологических эффектов афобазола у больных ТИР

Клинико-фармакологические эффекты	Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
<b>Анксиолитический эффект</b>				0,458*
<b>Антиневротический эффект</b>				
навязчивости идеаторные	-	0,388*	-	0,390*
сенестопатии	-	-	-	0,353*
сверхценные образования	-	-	-	0,343*
<b>Антиастенический эффект</b>				
повышенная истощаемость	-0,357*	-	-	-
психомоторное возбуждение	-	-	-	0,480*
<b>Гипнотический эффект/ нормализация ночного сна</b>				
нарушения глубины и длительности ночного сна	-	-	0,374*	-
<b>Вегетотропный эффект</b>			0,372*	
боли в различных местах тела	-	0,364	-	-
вегетативные расстройства пароксизмального характера	-	-	-	-0,514**
<b>Прокогнитивный эффект</b>				
изменение когнитивных способности (Jacobs)	0,423*	-	-	-

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициентов корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Таким образом, показатели СО действия афобазола связаны со всей палитрой клинико-фармакологических эффектов препарата - с анксиолитическим, антиастеническим, антигипотимическим, стимулирующим, нормализующим сон и вегетотропным действием. Наиболее тесные взаимосвязи установлены у больных с простыми по структуре тревожными расстройствами с ГТР, в отличие от более сложных нарушений ТФР и ТИР, у которых имелись корреляции с отдельными

компонентами эффектов препарата (анксиолитическим, антиастеническим, нормализующим сон и вегетотропным).

Для сравнительного сопоставления субъективных и объективных характеристик действия афобазола у больных в зависимости от структуры тревожного нарушения проведен анализ профилей соотношений, представленных в виде суммы значений всех полученных достоверных корреляций, между СО и личностно-типологическими характеристиками больных ГТР, ТФР и ТИР, их психопатологических особенностей состояния и терапевтическим действием препарата (рисунок 7).

Анализ полученных результатов показал, что имеются различия профилей СО и объективных показателей, формирующих палитру индивидуальных соотношений субъективных и объективных характеристик действия афобазола, в зависимости от структуры тревожных расстройств. Личностно-типологические особенности вносят наиболее значимый вклад в субъективную оценку действия афобазола у больных ГТР, что характеризует высокую плацебочувствительность у таких больных [41, 185, 263]. Показатели психопатологического состояния больных тесно взаимосвязаны с субъективной оценкой действия афобазола при ГТР и ТФР, что соответствует представлениям о наиболее полной реализации спектральных особенностей препарата структуре тревожных нарушений этих больных. Динамика психопатологических расстройств и соответствующие клинико-фармакологические эффекты препарата связаны с субъективной оценкой больными его действия при тревожных расстройствах с максимальной реализацией в ряду ТИР→ТФР→ГТР, что свидетельствует о возможности прогноза терапевтического действия и эффективности последующей терапии тревожных расстройств по данным СО тестовой дозы афобазола больными.

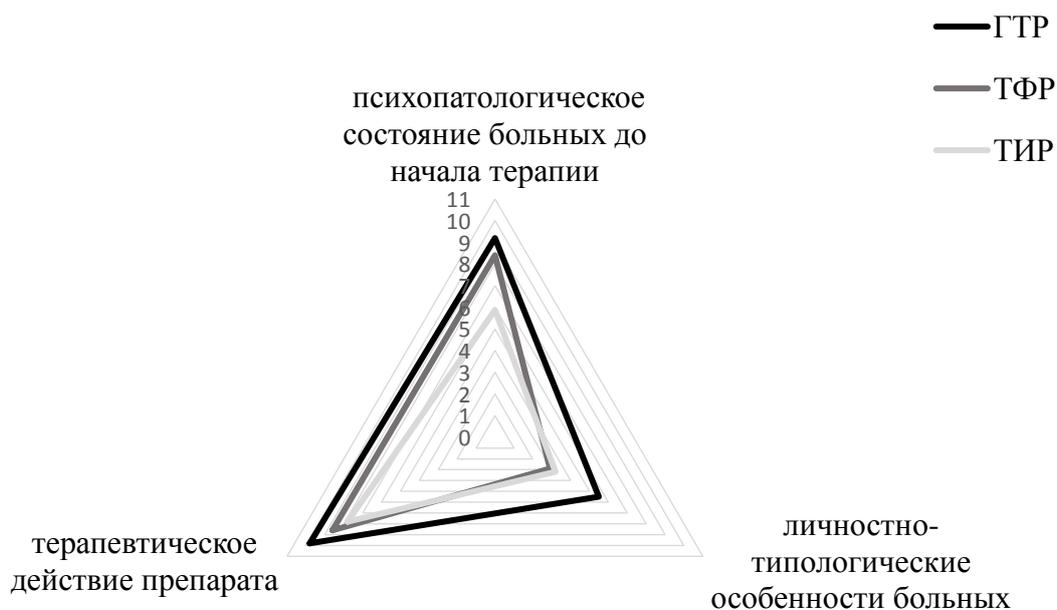


Рисунок 7 - Профили соотношений показателей СО тестовой дозы афобазола, личностно-типологических особенностей, структуры психопатологического состояния, динамики терапевтического действия 14-дневного применения препарата у больных с тревожными расстройствами

Примечание: данные представлены в виде суммы всех полученных значимых коэффициентов корреляций с их значениями между показателями СО и объективными параметрами

## **5.2 Взаимосвязь субъективной оценки однократной тестовой дозы феназепама у больных ГТР, ТФР и ТИР с личностно-типологическими особенностями, психопатологической структурой состояния, терапевтической динамикой психопатологических расстройств и клинико-фармакологическими эффектами препарата**

Для установления взаимосвязей показателей СО действия тестовой дозы феназепама с объективными характеристиками больных с тревожными расстройствами и терапевтическим действием препарата был проведен корреляционный анализ изучаемых показателей.

Получено незначительное количество достоверных корреляционных связей между показателями СО действия феназепама, в основном с переносимостью и желанием продолжить прием препарата, и характеристиками личностно-типологических особенностей (шкалы СМИЛ и ЛОБИ) больных ГТР, ТФР и ТИР.

СО переносимости феназепама коррелировала с психологическими особенностями больных ГТР - с чертами демонстративности ( $r=-0,761$ ), возбудимости ( $r=0,713$ ), с фиксацией на малозначимых проблемах, тенденциями к преувеличению имеющихся проблем, эмоциональной неустойчивости со склонностью к функциональным нарушениям и вегетативным реакциям (шкалы СМИЛ). СО желания продолжить прием препарата больными коррелировала с показателями ЛОБИ по типам отношения к болезни, характеризующими фиксацию на малозначимых проявлениях и возможных осложнениях болезни ( $r=0,680$ ) с отрицанием больными очевидного ( $r=0,703$ ) (таблица 29).

СО действия тестовой дозы феназепама больными ТФР коррелировала в большей степени с параметрами ЛОБИ по типу отношения к болезни. СО переносимости была связана со склонностью больных ТФР к повышенному настроению, позитивности ( $r=0,736$ ) (шкала СМИЛ) и самостоятельному решению проблем и желанием сохранить свою трудоспособность. СО желания продолжить прием препарата и успокаивающего действия феназепама связана с личностными особенностями больных, отражающих активный уход в работу, легкомысленное отношение к болезни и лечению и желание справиться самостоятельно ( $r=0,899$ ,  $r=0,728$ ,  $r=0,846$ ,  $r=0,699$ ) (таблица 30).

Таблица 29 - Коэффициенты корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы феназепама и личностно-типологических особенностей состояния (СМИЛ и ЛОБИ) состояния больных ГТР

Параметры		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
СМИЛ	Эмоциональная лабильность	-0,761*	-	-	-
	Импульсивность	0,713*	-	-	-
ЛОБИ	Обсессивно-фобический тип реагирования	-	0,680*	-	-
	Анозогнозический тип реагирования	-	0,703*	-	-

Примечание: \* - представлены достоверные значения коэффициента корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ .

Таблица 30 - Коэффициенты корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы феназепама и личностно-типологических особенностей состояния (СМИЛ и ЛОБИ) больных ТФР

Параметры		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
СМИЛ	Оптимистичность	0,736*	-	-	-
ЛОБИ	Эйфорический тип реагирования	0,899**	0,728*	-	-
	Анозогнозический тип реагирования	-	-	-	0,762*
	Эргопатический тип реагирования	0,846*	-	-	0,699*

Примечание: \*,\*\* - представлены достоверные значения коэффициента корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

СО действия феназепама связана с личностно-типологическими особенностями больными ТИР, характеризующими склонность к подавленности ( $r=0,775$ ,  $r=0,600$ ) и неуверенности с постоянным беспокойством и озабоченностью здоровьем ( $r=0,762$ ) (таблица 31).

Таблица 31 - Коэффициенты корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы феназепама и личностно-типологических особенностей состояния (СМИЛ и ЛОБИ) больных ГТР

Параметры		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
СМИЛ	Оптимистичность	-0,775*	-0,600*	-	-
ЛОБИ	Тревожный тип реагирования	-	0,762*	-	-

Примечание: \* - представлены достоверные значения коэффициента корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ .

Получены множественные корреляционные связи показателей СО действия тестовой дозы феназепама с параметрами психопатологического состояния больных по данным шкал ШОВС, НАМА и CGI.

Показатели СО переносимости и желания продолжить прием феназепама больными ГТР имеют обратные связи с основными проявлениями психопатологического состояния: тревожными нарушениями (тревогой  $r = -0,865$ , аффективной лабильностью  $r = -0,734$  и гиперестезией  $r = -0,570$ ), расстройствами сна  $r = -0,691$ , астенией ( $r = -0,627$ ), нарушениями настроения ( $r = -0,562$ ) и вегетативными проявлениями (тошнота  $r = 0,625$ , пароксизмальные вегетативные нарушения  $r = 0,779$ ). СО направленности действия феназепама связана с тяжестью состояния ( $r = -0,543$ ,  $r = 0,613$ ) больных ГТР. СО активирующего действия взаимосвязана с сомато-вегетативными нарушениями ( $r = -0,704$ ,  $r = -0,579$ ,  $r = -0,543$ ) и расстройствами настроения ( $r = -0,638$ ,  $r = -0,559$ ), а СО успокаивающего действия с проявлениями тревоги ( $r = 0,642$ ) и ортостатическими нарушениями ( $r = 0,568$ ) (таблица 32).

Таблица 32 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы феназепама и характеристик состояния больных ГТР

Параметры психопатологического состояния		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
ШОБС	Аффективная лабильность	-	-0,734**	-	-
	Ситуационный характер настроения	-0,609**	-	-0,638*	-
	Пониженное настроение	-	-0,562*	-	-
	Пониженный аппетит	-	-	-0,559*	-
	Гиперестезия	-	-0,570**	-	-
	Расстройства сна	-0,691*	-	-	-
	Дневная сонливость	-0,627*	-	-	-
	Потливость	-	-	-0,704*	-
	Ортостатические нарушения	-	-	-0,579**	0,568*
	Тошнота	0,695*	-	-	-
Пароксизмальные вегетативные расстройства	-	0,779**	-	-	
НАМА	Выраженность тревоги	-0,865**	-	-	0,642*
CGI	Тяжесть заболевания	-	-	-0,543**	0,613**

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициента корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Показатели СО действия феназепама коррелировали с отдельными проявлениями психопатологического состояния больных ТФР. СО переносимости и желания продолжить прием препарата отрицательно связаны с показателями расстройств сна (нарушения пробуждения  $r = -0,468$ ), тревоги ( $r = -0,703$ ,  $r = -0,680$ ), проявлений астении ( $r = -0,467$ ,  $r = -0,516$ ,  $r = -0,500$ ) и потливости ( $r = -0,493$ ,  $r = -0,540$ ). СО направленности действия (активирующего и успокаивающего) феназепама коррелировали с проявлениями тревожных ( $r = -0,482$ ,  $r = -0,468$ ) и вегетативных нарушений ( $r = 0,697$ ) больных ТФР (таблица 33).

Получены взаимосвязи показателей СО действия феназепама и характеристик состояния больных ТИР (таблица 34). СО больными препарата

коррелировала с отдельными проявлениями тревоги  $r=0,691$ ,  $r=-0,552$ , фобий  $r=-0,625$ , навязчивостей  $r=0,521$ , сверхценных образований  $r=0,715$ , с вегетативными нарушениями (алгии  $r=-0,706$ ;  $r=-0,733$ ;  $r=-0,712$ , потливость  $r=0,598$ ) и с проявлениями астении ( $r=0,585$ ).

Таблица 33 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы феназепама и характеристик состояния больных ТФР

Параметры психопатологического состояния		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
ШОВС	Тревога	-0,703*	-0,680**	-	-0,468**
	Расстройства пробуждения	-0,468**	-	-	0,470**
	Навязчивости идеаторные	-	-	0,482*	-
	Повышенная истощаемость	-0,516*	-0,500*	-	-
	Вегетативные расстройства	-	-	-	0,697**
	Сухость во рту	-	-	0,523*	-
	Потливость	-0,493*	-0,540*	-	-
	Тошнота	-	-	-0,611**	-

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициента корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Таблица 34 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы феназепама и характеристик состояния больных ТИР

Параметры психопатологического состояния		Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
ШОВС	Тревога	0,691*	-	-0,552*	-0,544*
	Повышенная истощаемость	-	-	-0,578**	-
	Фобические нарушения	-	-	-	-0,625*
	Навязчивости идеаторные	-	0,521**	-	-
	Сверхценные образования	0,715*	-	-	-0,634**
	Повышенная истощаемость	-	-	-	0,585**
	Боли в различных местах	-0,706**	-0,733*	-0,712**	-
	Потливость	-	0,598*	-	-

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициента корреляции Спирмена  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Для оценки связи спектра клинико-фармакологического действия феназепама и его субъективного компонента у больных тревожными расстройствами был проведен корреляционный анализ параметров СО больными действия тестовых доз феназепама с терапевтической динамикой психопатологических расстройств больных ГТР, ТФР и ТИР на 14 день.

СО переносимости и желания продолжить прием препарата больными ГТР имели связи с анксиолитическим эффектом феназепама (с влиянием на аффективную лабильность ( $r=-0,734$ ) и снижение гиперестезии ( $r=0,570$ )), антиневротическим действием ( $r=-0,773$ ) (с влиянием на фобические нарушения ( $r=-0,771$ )), гипнотическим ( $r=-0,691$ ) и вегетотропным эффектами (на проявления тошноты  $r=-0,695$  и пароксизмальные вегетативные нарушения  $r=-0,779$ ). СО активирующего действия коррелирует с отдельными проявлениями анксиолитического действия (с улучшением ситуационно-мотивированного характера настроения ( $r=0,638$ )) и вегетотропного действия (на потливость ( $r=0,704$ )) и аппетит ( $r=0,559$ ) (таблица 35).

Показатели СО действия тестовой дозы феназепама больными ТФР связаны с отдельными проявлениями клинико-фармакологических эффектов препарата, реализуемых у этих больных. СО переносимости коррелирует с гипнотическим эффектом феназепама и улучшением пробуждений ( $r=0,468$ ), астенизирующим эффектом ( $r=-0,554$ ) и вегетотропным действием ( $r=0,493$ ,  $r=0,540$ ). СО активирующего действия коррелирует с антиневротическим эффектом с влиянием на навязчивости ( $r=-0,482$ ), седативным ( $r=-0,475$ ) и вегетотропным эффектом феназепама ( $r=-0,523$ ,  $r=0,611$ ). СО успокаивающего действия - с миорелаксantным эффектом ( $r=0,562$ ) (таблица 36).

Таблица 35 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы и клинико-фармакологических эффектов феназепам у больных ГТР

Клинико-фармакологические эффекты	Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
<b>Анксиолитический эффект</b>				
аффективная лабильность	-	-0,734*	-	-
ситуационно-мотивированный характер настроения	0,609*	-	0,638*	-
гиперестезия	-	0,570*	-	-
<b>Антиневротический эффект</b>		-0,773**		
фобические расстройства	-	-0,771**	-	-
<b>Гипнотический эффект</b>	-0,691*			
<b>Вегетотропный эффект</b>				
потливость	-	-	0,704*	-
пониженный аппетит	-	-	0,559*	-
тошнота	-0,695*	-	-	-
вегетативные расстройства пароксизмального характера	-	-0,779**	-	-

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициента корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Таблица 36 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы и клинико-фармакологических эффектов феназепама у больных ТФР

Клинико-фармакологические эффекты	Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
<b>Гипнотический эффект</b>				
расстройства пробуждения	0,468*	-	-	-
<b>Антиневротический эффект</b>				
навязчивости идеаторные	-	-	-0,482*	-
<b>Седативный эффект</b>			-0,475*	
<b>Астенизирующий эффект</b>				
изменение астении	-0,554*	-	-	-
<b>Вегетотропный эффект</b>				
потливость	0,493*	0,540*	-	-
сухость во рту	-	-	-0,523*	-
тошнота	-	-	0,611*	-
<b>Миорелаксанта́нный эффект</b>				0,562

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициента корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Показатели СО действия феназепама больными ТИР коррелируют с показателями клинико-фармакологическими действия препарата. СО переносимости и желания продолжить прием феназепама больными - с анксиолитическим действием ( $r = -0,691$ ) и вегетотропным эффектом с его влиянием на потливость ( $r = -0,598$ ) и алгии ( $r = 0,706$ ,  $r = 0,733$ ). СО активирующего действия - с проявлениями анксиолитического эффекта в виде влияния на тревогу ( $r = 0,615$ ), астенизирующего действия - на усиление астении ( $r = -0,578$ ) и вегетотропным действием ( $r = -0,559$ ,  $r = 0,712$ ). СО успокаивающего действия - с анксиолитическим эффектом с влиянием на тревогу ( $r = 0,544$ ), седативным ( $r = 0,602$ ) и антиневротическими эффектами с влиянием феназепама на фобии, сверхценные образования и болевые ощущения ( $r = 0,545$ ,  $r = 0,625$ ,  $r = 0,634$ ) (таблица 37).

Таблица 37 - Корреляции показателей субъективной оценки действия однократной тестовой дозы и клинико-фармакологических эффектов феназепама у больных ТИР

Клинико-фармакологические эффекты	Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
<b>Анксиолитический эффект</b>				
тревога	-0,691	-	-	0,544*
изменение тревоги (НАМА)	-	-	0,615*	-
<b>Астенизирующий эффект</b>				
повышенная истощаемость	-	-	-0,578*	-
<b>Седативный эффект</b>				0,602*
<b>Антиневротический эффект</b>				0,545*
фобические расстройства	-	-	-	0,625*
сверхценные образования	-0,715*	--		0,634*
<b>Вегетотропный эффект</b>				
потливость	-	-0,598*	-0,559*	-
боли в различных местах тела	0,706*	0,733*	0,712*	-

Примечание: \*, \*\* - представлены достоверные значения коэффициента корреляции Спирмена при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

Таким образом, показатели СО действия феназепама взаимосвязаны со всем спектром клинико-фармакологических эффектов препарата - с анксиолитическим, гипнотическим, седативным, антиневротическим, миорелаксантным и вегетотропным действием. Однако тесные взаимосвязи СО с седативным и миорелаксантным компонентом действия препарата отмечены у больных в основном со сложной структурой тревожных расстройством с ТФР и ТИР, по сравнению с больными ГТР, у которых определены связи в основном с анксиолитическим, гипнотическим и вегетотропным его эффектами. Полученные результаты указывают на принципиальные различия палитры соотношений субъективных и объективных характеристик действия феназепама, отражая по-

разному реализующиеся компоненты его действия, в зависимости от структуры тревожных расстройств.

В результате сравнительного анализа суммы значений достоверных корреляций СО больных действия феназепама с объективными параметрами личностно-типологических особенностей, психопатологического состояния больных ГТР, ТФР и ТИР и терапевтической динамики симптоматики получены различия профилей соотношений субъективных и объективных компонентов действия феназепама в зависимости от структуры тревожных расстройств (рисунок 8). Параметры психопатологического состояния вносят существенный вклад в субъективную оценку действия феназепама преимущественно у больных ГТР, что свидетельствует о наибольшем соответствии «терапевтическим мишеням» действия анксиолитических препаратов, в частности феназепама, простой структуре тревожных нарушений. Личностно-типологические характеристики больных тесно связаны с параметрами субъективной оценки действия феназепама преимущественно у больных ГТР и ТФР, что может свидетельствовать о высокой плацебочувствительности у этих больных [72, 263]. Терапевтическая динамика психопатологических проявлений, отражающая клинико-фармакологические эффекты действия препарата, вносит значимый вклад в субъективную оценку феназепама в основном у больных с ГТР и ТИР, что свидетельствует о прогностических возможностях субъективной оценки препарата для эффективности последующей терапии, показанной у больных с противоположными результатами лечения тревожного расстройства.



Рисунок 8 - Профили соотношений показателей СО тестовой дозы феназепама, личностно-типологических особенностей, структуры психопатологического состояния, динамики терапевтического действия 14-дневного применения препарата у больных с тревожными расстройствами

Примечание: данные представлены в виде суммы всех полученных значимых коэффициентов корреляций с их значениями между показателями СО и объективными параметрами

### **5.3 Сравнительная характеристика взаимосвязи субъективной оценки однократной тестовой дозы афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами с объективными характеристиками**

Для дальнейшего сравнительного анализа палитры взаимоотношений субъективных и объективных характеристик действия разных по спектрам и механизмам действия анксиолитиков у больных был проведен корреляционный анализ показателей СО действия тестовых доз изучаемых препаратов с объективными характеристиками больных и терапевтическим действием афобазола и феназепама в общей группе больных тревожными расстройствами. Были получены достоверные корреляции показателей СО тестовых доз

анксиолитиков с показателями личностно-типологических особенностей, психопатологического состояния больных и терапевтического действия препаратов. Сравнительный анализ соотношений субъективной оценки и изученных объективных характеристик больных и терапевтического действия афобазола и феназепама показал принципиальные различия профилей взаимоотношений субъективного и объективного компонента действия атипичного и бензодиазепинового анксиолитика у больных с тревожными нарушениями (рисунок 9).

При этом отчетливо выявилась установленная ранее закономерность в формировании для каждого из препаратов индивидуальной характеристики взаимосвязи показателей СО с объективными параметрами клинико-фармакологических особенностей их действия. СО действие афобазола больными с тревожными расстройствами определяется значительным вкладом личностно-типологических особенностей, что согласуется с литературными данными о связи черт тревожности, неуверенности в себе, драматизации и депрессивности [13, 93, 152, 160, 209] с субъективным компонентом действия психотропных препаратов. В отличие от этого, СО действия феназепама больными с тревожными расстройствами определяется преимущественным вкладом психопатологического состояния больных – их тревожными нарушениями, астеническими проявлениями, сомато-вегетативными расстройствами, а также их тяжестью, что подтверждается данными исследований о зависимости СО от исходных проявлений психических расстройств: выраженности и структуры состояния больных [35, 77, 123, 296, 309, 337, 348].

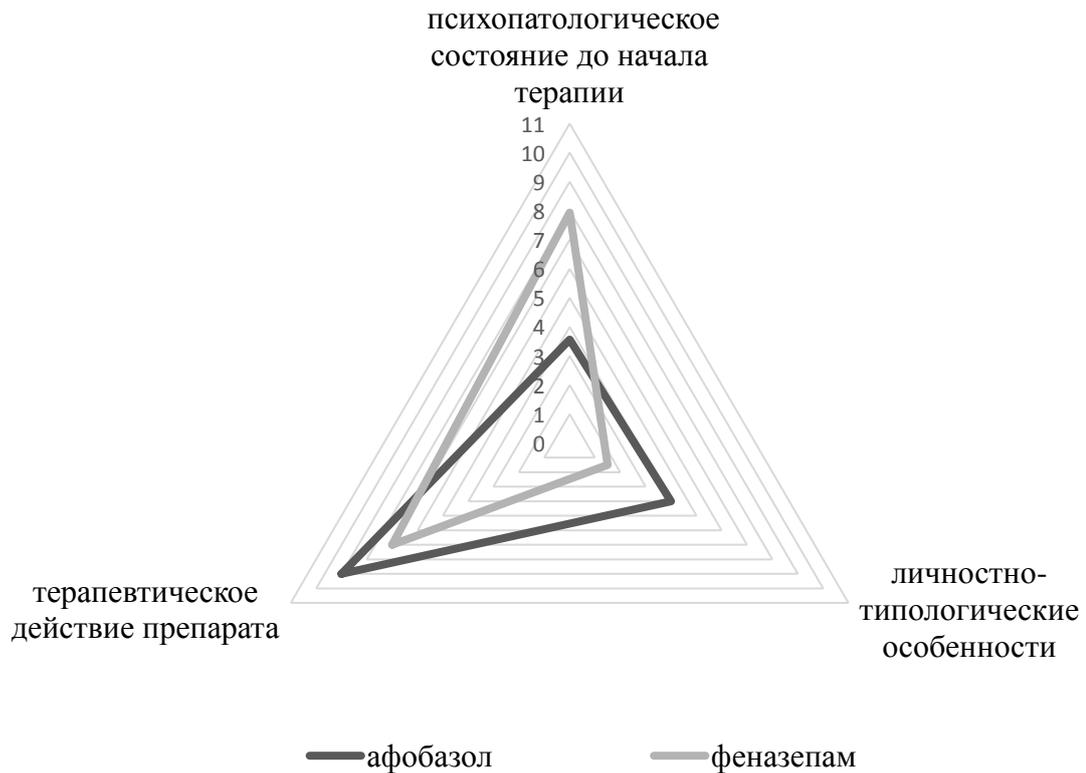


Рисунок 9 - Спектральные характеристики соотношений показателей СО тестовой дозы афобазола и феназепама с личностно-типологическими особенностями, структурой психопатологического состояния и терапевтической динамикой при применении препаратов в общей группе больных тревожными расстройствами

Примечание: данные представлены в виде суммы всех полученных значимых коэффициентов корреляций с их значениями между показателями СО и объективными параметрами

СО действия тестовых доз афобазола и феназепама имеет множественные связи с объективными характеристиками клинико-фармакологического действия препаратов. Для каждого из препаратов получены индивидуальные палитры взаимосвязей субъективных и объективных параметров их действия (рисунок 10). Показатели СО действия афобазола имеют связи с параметрами стимулирующего компонента его действия (антиастеническим, «антигипотимический», стимулирующим) и прокогнитивным эффектами, а показатели СО действия феназепама - с гипно-седативным действием (седативный, гипнотический,

миорелаксантами), анксиолитическим и вегетотропным эффектами. Полученные различия соотношений субъективных и объективных характеристик действия свидетельствуют о том, что СО отражает объективные параметры действия для каждого из изучаемых препаратов, что позволяет предполагать прогностические возможности показателей СО действия тестовых доз анксиолитиков для терапевтического действия и эффективности их терапии при тревожных расстройствах.

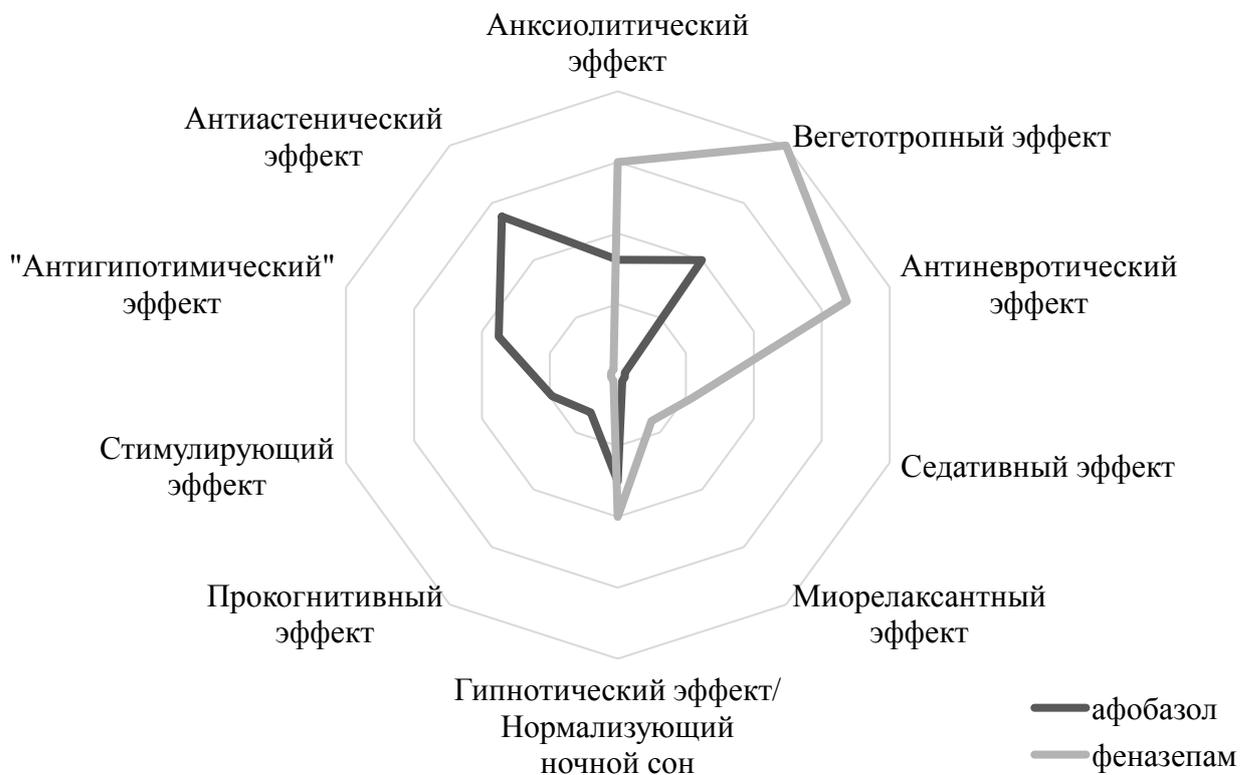


Рисунок 10 - Спектр зависимостей показателей субъективной оценки и клинико-фармакологических эффектов действия афобазола и феназепама у больных тревожными расстройствами

Примечание: данные представлены в виде суммы всех полученных значимых коэффициентов корреляций с их значениями между показателями СО больных тревожными расстройствами и объективными параметрами динамики психопатологических расстройств, отражающих клинико-фармакологические эффекты.

#### **5.4 Прогностические возможности показателей СО тестовых доз афобазола и феназепама для оценки эффективности применения анксиолитиков у больных с тревожными расстройствами**

Для решения поставленной задачи определения возможности практического прогностического применения показателей СО тестовых доз было проведено изучение соотношений субъективных параметров с эффективностью 14-ти дневного применения афобазола и феназепама у больных в общей группе тревожных расстройств.

В результате корреляционного анализа показателей СО (переносимость, желание продолжить прием препарата, активирующее и успокаивающее действие) и субшкал CGI (общее улучшение, терапевтический эффект и побочные эффекты) получены корреляции (при  $p \leq 0,05$ ) между изучаемыми параметрами (таблица 38). Сравнительный анализ полученных корреляционных связей показал, что при применении афобазола имеются достоверные корреляции показателей СО активирующего ( $r=0,292$ ,  $r=0,241$ ) и успокаивающего ( $r=0,287$ ,  $r=0,291$ ) действия, а при применении феназепама показателей СО переносимости ( $r=0,366$ ,  $r=0,385$ ,  $r=0,374$ ) и желания продолжить прием препарата ( $r=0,384$ ) с эффективностью терапии. Полученные соотношения показателей СО тестовых доз афобазола и феназепама с их терапевтической эффективностью позволяют полагать о различиях в информативности разных показателей СО для прогноза эффективности терапии соответствующим препаратом у больных с тревожными расстройствами.

Таблица 38 - Коэффициенты корреляции между показателями субъективной оценки действия однократной тестовой дозы афобазола и феназепам и эффективности терапии у больных тревожными расстройствами

Показатели	Переносимость		Желание продолжить прием		Активирующее действие		Успокаивающее действие		
	г	р	г	р	г	р	г	р	
субшкалы CGI	афобазол								
	общее улучшение	-	-	-	-	0,292	0,010	0,287	0,011
	терапевтический эффект	-	-	-	-	0,241	0,035	0,291	0,010
	феназепам								
	общее улучшение	0,385	0,018	0,384	0,019	-	-	-	-
побочные эффекты	0,374	0,019	-	-	-	-	-	-	

Примечание: приведены значимые коэффициенты корреляции Спирмена (г).

Для дальнейшего изучения особенностей СО действия тестовых доз анксиолитиков у больных с тревожными расстройствами в зависимости от эффективности курсовой терапии афобазолом и феназепамом больные с тревожными расстройствами были разделены по субшкале CGI общее улучшение на две группы. Группу больных с высокой терапевтической эффективностью составляли больные с «Очень большим» и «Большим улучшением», а группу с низкой эффективностью – с «Небольшим улучшением» и «Изменений нет». В группу больных принимавших афобазол с высокой терапевтической эффективностью входило 34 больных, а с низкой эффективностью – 46 больных. В группу больных принимавших феназепам с высокой терапевтической эффективностью входило 14 больных, с низкой – 23 больных.

При анализе особенностей СО больными действия тестовых доз афобазола и феназепам в зависимости от эффективности их последующего терапевтического применения установлены принципиальные различия (рисунок 11). У больных принимавших афобазол с высокой эффективностью лечения определены более высокие показатели активирующего и успокаивающего действия по сравнению с больными, у которых результаты лечения были низкими ( $p \leq 0,05$ ), при этом показатели переносимости и желания продолжить прием препарата у них не

различались. У больных, принимавших феназепам с высокой эффективностью терапии, показатели СО переносимости и желания продолжить прием препарата были достоверно выше по сравнению с больными, принимавших феназепам с низкой эффективностью, тогда как СО активирующего и успокаивающего действия у них была схожей.

Таким образом, полученные данные позволили полагать, что параметры СО активирующего и успокаивающего действия тестовой дозы могут использоваться для прогноза эффективности последующей терапии афобазолом, а показатели СО переносимости и желания продолжить прием препарата – для прогноза эффективности терапии феназепамом при тревожных расстройствах.

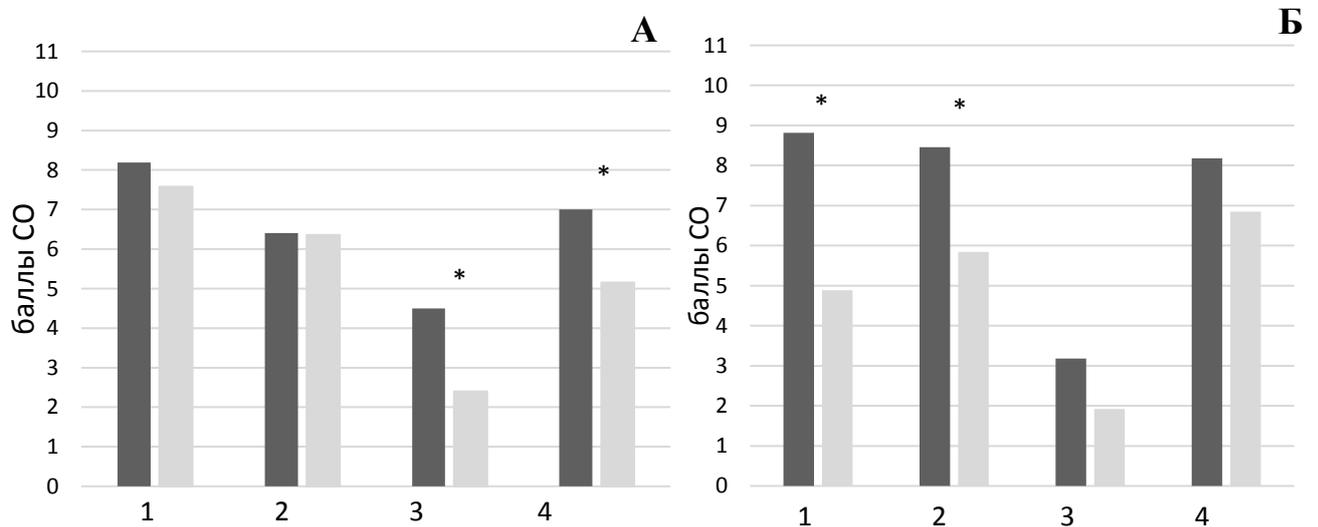


Рисунок 11 - Субъективная оценка больными с тревожными расстройствами действия однократных доз афобазола и феназепама в зависимости от терапевтической эффективности препаратов по субшкале CGI общее улучшение.

Примечание: по шкале абсцисс - показатели СО, по шкале ординат – баллы шкалы СО; А - афобазол, Б – феназепам; 1 – переносимость, 2 – желание продолжить прием препарата, 3 – активирующее действие, 4 – успокаивающее действие; темные столбики – высокая эффективность, светлые столбики – низкая эффективность; \* - достоверность различий между группами больных с разной эффективностью терапии при  $p \leq 0,05$  (критерий Манна-Уитни).

Для дальнейшей целенаправленной характеристики связи показателей СО больными однократных доз препаратов с эффективностью их последующего применения были использованы интегральные средние параметры СО. При этом

для анализа таких соотношений применялись показатели, информативные для каждого из изученных препаратов: для афобазола — это средний суммарный показатель СО активирующего и успокаивающего действия, а для феназепамы — СО переносимости и желания продолжить прием препарата. На рисунке 12 представлена взаимосвязь интегральных средних показателей СО действия однократных тестовых доз изучаемых анксиолитиков и эффективности их дальнейшего применения по субшкале CGI общее улучшение у больных тревожными расстройствами. Для афобазола значение среднего интегрального показателя СО 6 баллов и выше в 64% соответствует высокой терапевтической эффективности, а значения 3 балла и ниже в 80% случаев соответствует низкой эффективности терапии препаратом (рисунок 12 А). Для феназепамы значение среднего суммарного показателя СО 9 и более баллов в 71% случаев соответствует высокой терапевтической эффективности, а 6 и менее баллов — в 84% предполагает низкие терапевтические результаты (рисунок 12 Б).

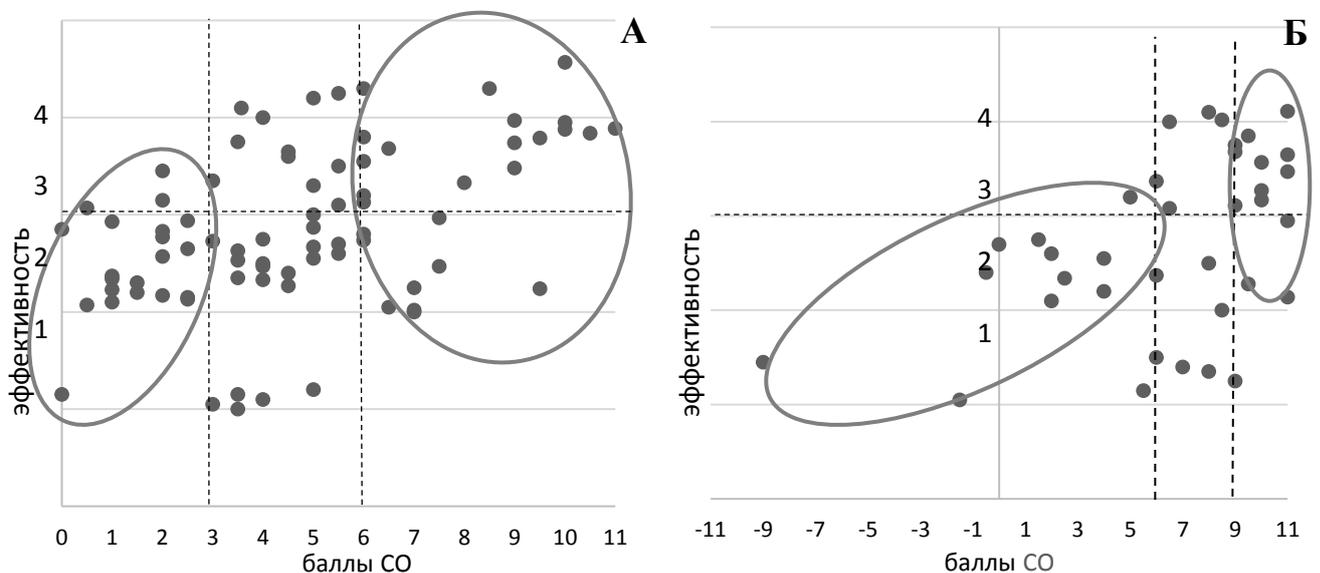


Рисунок 12 - Взаимосвязь показателей СО больными однократных доз афобазола и феназепамы и эффективности терапевтического применения препаратов (субшкала CGI общее улучшение)

Примечание: 1,2- низкая эффективность; 3,4-высокая эффективность.

Установленная принципиальная возможность использования показателей СО больными с тревожными расстройствами однократных доз анксиолитиков в качестве предикторов их терапевтической эффективности подтверждается результатами бинарного логистического регрессионного анализа. Для проведения анализа с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 22 результаты подшкал CGI (зависимая переменная) были представлены как «1» - это наступление высокой терапевтической эффективности, куда относились данные «Очень большого» и «Большого улучшения» для общего улучшения, «Значительного» и «Умеренного эффекта» для терапевтического эффекта, и «0» - наступление низкой эффективности – с «Небольшим улучшением» и «Изменений нет» для общего улучшения, «Минимальным эффектом» и «Изменений нет» для терапевтического эффекта. Были получены коэффициенты регрессии и соответствующие уравнения множественной линейной регрессии для анализа вкладов параметров СО (независимых переменных) в терапевтическую эффективность анксиолитиков. В результате сопоставления параметров субшкал CGI и СО тестовой дозы афобазола и феназепамы получены соответствующие их соотношения для каждого из изучаемых анксиолитиков и выведены формулы вероятностного прогноза эффективности препаратов при тревожных расстройствах из общей формулы:  $p(z) = \frac{1}{1+e^{-z}}$ , где  $p(z)$  – вероятность наступления высокой или низкой эффективности терапии,  $z$  - уравнение множественной линейной регрессии с учетом вклада независимых переменных СО.

При применении афобазола больными тревожными расстройствами вероятность прогноза улучшения общего состояния больных (1) и высокого терапевтического эффекта (2) их терапии по показателям СО тестовой дозы препарата определяется по формулам:

$$p(1) = \frac{1}{1 + e^{-(-2,064+(0,201*C)+(0,250*D)-(0,122*B)+(0,031*A) )}}$$

$$p(2) = \frac{1}{1 + e^{-(-1,305+(0,237*C)+(0,305*D)-(0,184*B)-(0,002*A) )}}$$

При применении феназепама больными тревожными расстройствами прогноз терапевтической эффективности по параметрам СО действия тестовой дозы препарата рассчитывается по формулам:

$$p(1) = \frac{1}{1 + e^{-(-2,868+(0,297*A)+(0,052*B)+(0,234*C)-(0,127*D))}}$$

$$p(2) = \frac{1}{1 + e^{-(-3,255+(0,148*A)+(0,226*B)+(0,179*C)+(0,007*D))}}$$

$p$  - вероятность высокой эффективности терапии анксиолитиками,  $A$  – переносимость,  $B$  - желание продолжить прием препарата,  $C$  – активирующее действие,  $D$  – успокаивающее действие.

По представленным формулам можно рассчитать вероятность высокой терапевтической эффективности терапии анксиолитиком (афобазолом и феназепамом) у больных с тревожными расстройствами по показателям СО тестовой дозы препаратов. Значение  $p \geq 0,5$  указывает на высокую эффективность терапии анксиолитиком, а  $p < 0,5$  предполагает низкую эффективность терапии. Прогностическая модель оценки эффективности афобазола с 65% точностью соответствует прогнозу общего улучшения и с 74% точностью прогнозу терапевтического эффекта препарата по показателям СО его действия у больных тревожными нарушениями. Модель оценки терапевтической эффективности феназепама соответствует прогнозу общего улучшения с точностью 75% и прогнозу терапевтического эффекта препарата с 76% точностью. Можно полагать, что выявленные различия прогностических моделей оценки эффективности анксиолитиков при тревожных расстройствах отражают структуру соотношений показателей СО и терапевтической эффективности у больных получающих афобазол и феназепам и, связаны с особенностями фармакологических свойств препаратов.

Полученные результаты опубликованы в работах с соавторами [37, 42, 48, 49, 50, 293].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время важное значение в клинической фармакологии и психофармакотерапии имеет развитие персонализированного и партисипативного подхода к лекарственной терапии [6]. Высокие требования к уровню качества жизни и необходимость сохранения профессиональной и трудовой деятельности при психических нарушениях создают предпосылки учитывать субъективную оценку терапевтического действия психотропных препаратов [312].

Принципиально важное значение имеет изучение субъективного компонента действия препаратов у больных с психическими расстройствами невротического уровня в связи с их высокой плацебочувствительностью [41, 72, 120, 185, 210, 263, 338, 351] и наличием связи негативной субъективной оценки больных со степенью приверженности к принимаемой терапии [379, 399].

Накапливающиеся современные экспериментальные и клинические данные о взаимосвязи субъективных и объективных характеристик действия психотропных препаратов свидетельствуют, что субъективная оценка отражает объективные закономерности фармакологических эффектов препаратов [40, 51, 113, 147, 344, 347, 348, 354, 371, 405]. В связи с этим можно полагать, что субъективная оценка больными является одной из клинико-фармакологических характеристик действия препаратов [15, 171, 349], позволяет выявить дополнительные индивидуальные эффекты и особенности их действия и оптимизировать дальнейшее терапевтическое применение.

Сохраняющаяся недостаточная терапевтическая эффективность применяемых в лечебной практике психотропных средств при неглубоких невротических и невротоподобных расстройствах [239], обуславливает необходимость оптимизации подбора терапии с учетом индивидуальных эффектов препаратов и делает актуальным использование субъективной оценки тестовых доз для прогноза индивидуальных особенностей клинико-фармакологического действия, переносимости и эффективности психотропных препаратов [53, 115, 259, 285, 323, 337, 353, 371].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова» ранее проведенные исследования субъективной оценки бензодиазепинов и препаратов с анксиолитическими и стимулирующими свойствами у больных с тревожно-астеническими расстройствами показали, что у каждого препарата имеется свой индивидуальный спектр соотношений субъективных и объективных параметров действия, отражающий возможность применения СО тестовых доз препаратов для прогноза эффективности терапии тревожно-астенических состояний [40, 53, 323].

Таким образом, дальнейшее исследование СО действия анксиолитиков с разным механизмом действия, спектром фармакологической активности и сигнальными свойствами у больных с тревожными расстройствами может быть целесообразным для получения дополнительных характеристик особенностей фармакологического действия препаратов при тревожных расстройствах разной структуры, понимания соотношений субъективного компонента с объективными характеристиками действия, а также разработки способа прогноза эффективности терапевтического применения афобазола и феназепамы по показателям СО их тестовых доз с целью оптимизации и улучшения результатов терапии больных с расстройствами невротического уровня.

Целью настоящей работы являлся клинико-фармакологический анализ субъективной оценки действия анксиолитиков афобазола и феназепамы у больных с тревожными расстройствами разной структуры.

Основными задачи исследования являлись:

1. Изучение субъективной оценки действия афобазола и феназепамы при однократном и курсовом 14-ти дневном применении больными с тревожными расстройствами разной структуры: генерализованным тревожным (ГТР), тревожно-фобическим (ТФР) и тревожно-ипохондрическим (ТИР) расстройствами.
2. Изучение зависимости субъективной оценки действия афобазола и феназепамы от личностно-типологических особенностей и психопатологической структуры состояния у больных с тревожными расстройствами.
3. Анализ соотношений показателей субъективной оценки однократной тестовой дозы афобазола и феназепамы с особенностями клинико-

фармакологического действия анксиолитиков и терапевтической эффективностью препаратов у больных с тревожными расстройствами.

4. Определение возможности и способа прогноза терапевтической эффективности афобазола и феназепам у больных с тревожными расстройствами по показателям субъективной оценки однократной тестовой дозы препаратов.

Анализ клинико-фармакологического действия, эффективности и показателей субъективной оценки действия афобазола и феназепам проводился у больных с тревожными расстройствами разной структуры (ГТР, ТФР и ТИР) с отличающейся реализацией терапевтического действия и эффективностью изучаемых препаратов [34, 60]. Были отобраны 117 больных – 36 с генерализованным тревожным (ГТР) (F41.1 по МКБ-10), 45 – с тревожно-фобическим (ТФР - F40.01) и 36 – с тревожно-ипохондрическим (ТИР - F45.2) расстройствами, 43 мужчины и 74 женщины, средний возраст которых составил  $35,17 \pm 10,05$  года, подписавшие информированное согласие пациента на участие в исследовании. У больных с ГТР в клинической картине преобладала постоянная тревога, сочетающаяся с астенией, нарушениями сна и вегетативными дисфункциями, а личностно-типологический профиль, по данным СМИЛ и ЛОБИ, отличался наличием смешанных и гиперстенических черт личности с высокой импульсивностью и ригидностью с неврастеническим и тревожными типам отношения к болезни. Больные с ТФР, наряду с проявлениями тревоги, имели более сложные нарушения в виде аффективно насыщенных фобий и obsessions (агорафобии, танатофобии), а по личностно-типологическим характеристикам (СМИЛ и ЛОБИ) – смешанные гиперстенические и гипостенические черты. Больных ТИР характеризовались преимущественно проявлениями нозофобических, сенесто-ипохондрических нарушений с охваченностью своим состоянием и соответствующим ипохондрическим поведением, а, по данным СМИЛ и ЛОБИ, - личностными чертами гипостенического круга с высокой пессимистичностью, тревожностью, социальной интроверсией со смешанными obsessivno-fobическим и тревожным типами отношения к болезни. Исключались больные с сопутствующими депрессивными, соматическими и неврологическими

расстройствами, а также беременные или женщины в период грудного вскармливания.

Для изучения субъективного компонента были использованы анксиолитики - афобазол (фабомотизол), селективный анксиолитик, производное бензимидазола и феназепам (бромдихлорфенилбензодиазепин), типичный бензодиазепиновый анксиолитик, с разной химической структурой, механизмом действия и спектром фармакологических эффектов, что позволило наиболее полно изучить различия СО действия препаратов с оценкой индивидуальных субъективных ответов у больных тревожными расстройствами.

Дизайн исследования включал этап скрининга с отбором больных и отменой имеющейся предшествующей терапии; этап рандомизации, осуществляемый независимым последовательным способом, в результате которого афобазол применялся у 80 больных и феназепам у 37 больных; этап исследования первой тестовой дозы афобазола 15 мг и феназепама 1 мг в день начала терапии и 14-дневного курсового приема препаратов, применяемых в монотерапии - афобазол 30 мг в сутки (по 10 мг 3 раза, распределенных в течение дня) и феназепам 2 мг в сутки (по 1 мг 2 раза), с контрольными периодами с оценкой состояния больных на 7 и 14 день.

Применялись стандартизованные методики субъективной оценки тестовой дозы, СО длительного 14-ти дневного применения анксиолитиков [40, 92], объективного клинко-фармакологического действия препаратов и их эффективности [4, 186, 190, 191, 216], а также психопатологического состояния и индивидуально-типологических особенностей больных с тревожными расстройствами [31, 63]. С целью определения индивидуальных соотношений субъективных и объективных характеристик действия анксиолитиков и прогностических возможностей СО тестовых доз препаратов для оценки эффективности их терапии проводилось сопоставление показателей СО с параметрами психопатологического состояния, личностно-типологических характеристик больных, клинко-фармакологических эффектов и эффективностью действия афобазола и феназепама.

Анализ клинико-фармакологического действия афобазола и феназепам при тревожных расстройствах разной структуры выявил принципиальные различия спектральных особенностей их эффектов. Действие афобазола, наряду с анксиолитическим, вегетонормализующим, антиневротическим эффектами и нормализацией ночного сна, характеризовалось активирующим компонентом, представленным антиастеническим и «антигипотимическим» эффектами с редукцией астенических проявлений, повышением активности, настроения и улучшением когнитивных функций, и наиболее полно реализовывалось у больных ГТР, являющихся адекватной «мишенью» афобазола [1, 2, 10, 20, 26, 33, 44, 59, 73, 74]. Терапевтическое действие афобазола у больных ТФР и ТИР определялось анксиолитическим, антиастеническим, вегетотропным эффектами с улучшением качества ночного сна, а также незначительным антиневротическим действием в виде снижения аффективной составляющей фобических и сенесто-ипохондрических нарушений, без принципиального изменения состояния у этих больных. Действие феназепам у всех больных тревожными нарушениями проявлялось анксиолитическим, антиневротическим, гипнотическим и вегетостабилизирующим эффектами в сочетании с седативным и миорелаксантным компонентом с усилением астении, сонливости и снижением активности, с наибольшей выраженностью седации у больных со сложными тревожными нарушениями ТФР и ТИР [5, 24, 25, 34, 39, 57, 60–62, 64]. Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать о принципиально различающихся спектральных особенностях действия анксиолитиков с реализацией антиастенического и стимулирующего компонента действия у афобазола [26, 45, 56, 59, 67] и гипно-седативного и миорелаксантного действия у феназепам [6, 47, 57, 60, 64] у больных с тревожными нарушениями.

Установлена высокая терапевтическая эффективность афобазола у больных ГТР и феназепам у больных ГТР и ТФР, по сравнению с больными ТИР, по данным субшкал CGI при  $p \leq 0,05$ . Показано отсутствие побочных эффектов у афобазола по сравнению с феназепамом, при применении которого отмечались нежелательные эффекты различной степени выраженности у всех изучаемых

больных. Сравнительный анализ терапевтической эффективности на 14 день лечения анксиолитиками показал преимущество афобазола у больных ГТР по сравнению с феназепамом (хи-квадрат равен 7,8 при  $p \leq 0,05$ ). Полученные результаты соответствуют современным представлениям о высокой эффективности анксиолитиков при простой структуре тревожных расстройств и недостаточности их терапевтических возможностей при усложнении структуры тревожного синдрома [34, 39, 60, 67], а также преимуществе афобазола по сравнению с бензодиазепиновыми анксиолитиками при простых тревожных нарушениях в связи с высокой переносимостью препарата и отсутствием у него побочных эффектов в виде выраженной седации и миорелаксации [2, 45, 59, 66].

Субъективная оценка действия однократной тестовой дозы афобазола больными имела широкий диапазон значений показателей и не различалась в зависимости от структуры тревожных нарушений. У всех больных отмечены высокие показатели СО переносимости (от  $7,4 \pm 3,6$  до  $8,2 \pm 3,6$  балла), что соответствует объективным данным CGI об отсутствии нежелательных эффектов у афобазола. Показатели СО направленности действия тестовой дозы препарата больными, определены в диапазоне средних величин активирующего (от  $3,0 \pm 3,5$  до  $3,7 \pm 3,2$  баллов) и успокаивающего (от  $5,6 \pm 3,1$  до  $6,2 \pm 3,2$  баллов) действия, и отражают полученные объективные данные выраженности его соответствующих клинико-фармакологических эффектов по шкале ШОВС. Полученные схожие значения показателей СО афобазола всеми больными тревожными расстройствами могут свидетельствовать о позитивном ожидании и представлении больных о действии препарата вне зависимости от структуры их психопатологического состояния, предполагая высокую значимость механизма ожидания в оценке действия больными психотропных препаратов [267].

К завершению 14-дневного курса терапии афобазолом показатели СО переносимости, желания продолжить прием и выраженности активирующего и успокаивающего действия имели высокие значения у больных ГТР по сравнению с больными ТФР и ТИР. Полученные различия показателей СО вероятно связаны с высокой терапевтической эффективностью афобазола и благоприятным профилем

его клинико-фармакологических эффектов у больных ГТР, что соотносится с высокими значениями СО изменения мнения о препарате и его эффективности больными на 14 день терапии.

СО однократной тестовой дозы феназепама статистически различалась у больных в зависимости от структуры тревожного синдрома. СО переносимости, желания продолжить прием и успокаивающего действия феназепама у больных ГТР ( $7,6 \pm 4,3$ ;  $8,4 \pm 2,5$ ;  $8,2 \pm 2,8$ ) и ТФР ( $6,7 \pm 4,0$ ;  $7,0 \pm 2,9$ ;  $8,1 \pm 2,4$ ) была достоверно выше, чем при ТИР ( $3,6 \pm 6,2$ ;  $4,4 \pm 5,7$ ;  $5,2 \pm 3,3$ ), а СО активирующего действия препарата у больных ГТР ( $4,3 \pm 3,6$ ) была выше, по сравнению с больными ТФР ( $1,0 \pm 2,4$ ). Полученные высокие значения СО у больных ГТР вероятно связаны с меньшей выраженностью нежелательных эффектов у них по данным шкалы CGI и соотносятся с клиническо-фармакологическими характеристиками по данным объективных шкал. Полученные различия показателей СО действия тестовой дозы феназепама больными с тревожными расстройствами отражают взаимосвязи субъективных характеристик и объективных данных, характеризующих реализацию эффектов препаратов в зависимости от особенностей структуры психопатологического состояния больных [35, 181, 259].

СО длительного применения феназепама (переносимости и желания продолжить прием) при завершении курсовой терапии имела тенденцию к снижению показателей по сравнению с СО тестовой дозы, и характеризовалась низкими значениями ее параметров вне зависимости от структуры тревожного нарушения. Полученные результаты СО вероятно отражают несостоятельность первоначальных ожиданий больных в связи с плохой переносимостью препарата, а также особенности клинико-фармакологического действия феназепама в виде седативного компонента его действия. Такие закономерности подтверждаются низкими значениями СО изменения мнения о препарате больными вне зависимости от структуры тревожного расстройства, а также СО эффективности терапии с некоторой тенденцией к более высоким значениям у больных ГТР и ТФР по сравнению с больными ТИР, соответствующей аналогичным объективным данным эффективности по шкале CGI.

Сравнительный анализ СО действия препаратов проводился у больных в объединенной группе тревожных расстройств в связи с необходимостью более рельефно отразить особенности спектра субъективных эффектов действия разных анксиолитиков. Получены принципиально различающиеся профили субъективных эффектов действия для каждого из изучаемых анксиолитиков, характеризующиеся лучшей СО переносимости действия тестовой дозы афобазола и большей выраженностью СО успокаивающего действия тестовой дозы феназепама, а при длительном применении - высокими показателями СО переносимости, желанием продолжить прием и активирующего действия афобазола, по сравнению с феназепамом. Можно полагать, что полученные различия субъективных оценок действия афобазола и феназепама связаны с их фармакологическими свойствами, спектральными характеристиками клинко-фармакологического действия с преобладанием активирующего компонента у афобазола и гипно-седативного и миорелаксантного - у феназепама [39, 66], что характеризует наличие зависимости СО от особенностей клинко-фармакологического действия психотропных препаратов [40, 51, 127].

Для изучения соотношений субъективных и объективных характеристик действия афобазола и феназепама у больных тревожными расстройствами разной структуры был проведен корреляционный анализ между показателями СО действия тестовых доз анксиолитиков с личностно-типологическими характеристиками (шкалы СМИЛ и ЛОБИ), клиническими проявлениями психопатологического состояния больных (шкалы ШОВС, НАМА, оценки когнитивных способностей Jacobs и CGI), показателями клинко-фармакологических эффектов и эффективности изучаемых препаратов.

В результате получены множественные корреляционные связи изучаемых показателей с тесным взаимодействием субъективных параметров действия афобазола с личностно-типологическими характеристиками больных с достоверными коэффициентами корреляции СО с тревожностью, невротизмом, демонстративностью, индивидуалистичностью, депрессивностью, оптимистичностью в основном при простых тревожных нарушениях при ГТР.

Анализ соотношений корреляционных зависимостей СО действия феназепама показал единичные связи с личностными характеристиками больных с чертами импульсивности, демонстративности, тревожности в структуре обсессивно-фобического реагирования, оптимистичности и оптимизма в структуре эйфорического, анозогнозического, эргопатического типа реагирования, отмечаемые чаще у больных с ГТР и ТФР. Полученные зависимости дополняют имеющиеся исследования о взаимосвязи показателей СО препаратов с личностно-типологическими характеристиками у больных с разными психическими нарушениями, в том числе тревожно-астеническими расстройствами [42, 53, 65], с синдромом гиперактивности и дефицита внимания [157], аффективными расстройствами и шизофренией [13, 89, 93, 152, 159, 160, 209, 213, 221, 272, 273, 416], а также генетические исследования влияния особенностей темперамента человека на характеристики его субъективной оценки [321, 340, 364, 384].

В результате корреляционного анализа получены взаимосвязи СО действия афобазола с основными клиническими проявлениями психопатологического состояния больных тревожными расстройствами с показателями тревоги, раздражительности, расстройствами ночного сна, астеническими проявлениями и вегетативными дисфункциями (тахикардия, алгии, пароксизмальные вегетативные расстройства), когнитивными нарушениями и тяжестью состояния, с наибольшим числом достоверных корреляционных связей у больных ГТР и ТФР, в клинической картине которых преобладают аффективные фобические приступы, что отражает соответствие состояния больных действию афобазола [1, 44, 46, 67]. Определены множественные зависимости показателей СО действия феназепама с клиническими проявлениями тревоги, гиперестезии, сонливости, расстройств сна и вегетативных нарушений (потливости, головокружений, тошноты, пароксизмальных вегетативных расстройств), а также тяжестью состояния в основном у больных ГТР, в отличие от больных ТФР и ТИР, у которых выявлены корреляции СО с отдельными проявлениями нарушений сна, фобических и вегетативных расстройств, что свидетельствует о наиболее полном соответствии спектра феназепама психопатологическому состоянию больных ГТР [64]. Таким

образом, полученные зависимости соотносятся с данным литературы об имеющейся связи субъективных оценок и объективных характеристик психопатологической картины больных и о высокой значимости тяжести и синдромологической структуры состояния в формировании субъективной оценки действия препаратов больными с психическими нарушениями [86, 123, 135, 181, 235, 252, 283, 296, 298, 316, 350, 361, 373, 398, 420].

Корреляционный анализ зависимостей субъективной оценки действия препаратов с их клинико-фармакологическими эффектами показал принципиально важные зависимости показателей СО действия афобазола с анксиолитическим, антиастеническим, «антигипотимическим», стимулирующим, нормализующим сон и вегетотропным действием с наиболее тесными и широкими связями у больных с простыми тревожными расстройствами (ГТР) и отдельными эффектами препарата (анксиолитическим, антиастеническим, нормализующим сон и вегетотропным) при ТФР и ТИР, при которых терапевтическое действие афобазола недостаточно в связи с преобладающими фобиями и ипохондрическими нарушениями у этих больных [20, 47]. Корреляционные зависимости показателей СО действия феназепама у больных тревожными расстройствами определены со всем спектром клинико-фармакологических эффектов препарата - его анксиолитическим, гипноседативным, антиневротическим, миорелаксантным и вегетотропным действием с тесными связями у больных в основном со сложной структурой тревожных расстройством с ТФР и ТИР в отличие от больных ГТР, у которых СО коррелировала с анксиолитическим, гипнотическим и вегетотропным эффектами. Таким образом, показанные взаимосвязи свидетельствуют о принципиально различающихся соотношениях субъективных и клинико-фармакологических характеристик действия анксиолитиков в зависимости от структуры тревожных расстройств, отражая различия реализации фармакологических эффектов препаратов при разной структуре тревожных нарушениях, что соответствует данным объективных клинических шкал оценки действия изучаемых анксиолитиков.

Профили соотношений СО и объективных показателей действия афобазола и феназепама с оценкой вклада объективных характеристик в формирование субъективной оценки больными действия препаратов в зависимости от структуры тревожного расстройства, показали, что значительный вклад личностно-типологические характеристики больных в субъективный компонент действия афобазола и феназепама с наибольшим их значением определен при ГТР и ТФР, что указывает о высоком значении индивидуально-типологических особенностей больных для оценки действия психотропных препаратов при простых психических нарушениях [245], что вероятно связано с высокой плацебочувствительностью при тревожных и аффективных расстройствах [41, 185]. Клинические проявления психопатологического состояния больных играют важную роль в формировании субъективной оценки афобазола и феназепама при тревожных нарушениях также с простой структурой состояния при ГТР и частично при ТФР, что предполагает наиболее полное соответствие «терапевтическим мишеням» действия анксиолитиков данной структуре тревожных нарушений и соответствует данным об ограниченности их применения при усложнении клинической картины тревожных нарушений [25, 34, 60]. Практически значимые зависимости субъективной оценки больных определены с объективными показателями клинико-фармакологического действия анксиолитиков: для афобазола при ГТР и для феназепама при ГТР и ТИР, то есть у больных с высокой или низкой эффективностью терапии. Таким образом, полученные закономерности свидетельствует о прогностических возможностях субъективной оценки препаратов для определения особенностей их терапевтического действия и эффективности при последующем применении [40].

Сравнительный анализ структуры взаимоотношений субъективной оценки и объективных характеристик личностно-типологических особенностей, психопатологического состояния больных и клинико-фармакологических эффектов анксиолитиков афобазола и феназепама в общей группе больных тревожными расстройствами позволил показать принципиальные различия профилей субъективного и объективного компонента действия разных

анксиолитиков с формированием индивидуальной палитры соотношений для каждого из изучаемых препаратов. Субъективная оценка больными действия афобазола определяется значительным вкладом их личностно-типологических особенностей – черт тревожности, невротизма, демонстративности, индивидуалистичности, депрессивности, оптимистичности и реализующихся клинико-фармакологических эффектов препарата. Субъективная оценка больными действия феназепама определяется наибольшим вкладом особенностей структуры их расстройства, включающих основные «терапевтические мишени» препарата – тревогу, раздражительность, проявления астении, нарушения ночного сна, сомато-вегетативные проявления, и тяжестью психопатологических проявлений, и характеристиками клинико-фармакологического действия феназепама.

Таким образом, для каждого препарата получена своя индивидуальная палитра соотношений субъективных и объективных характеристик действия, что соответствует различием вклада разных объективных составляющих в субъективный компонент действия анксиолитиков [53]. Полученные индивидуальные паттерны взаимосвязей субъективных и объективных характеристик действия препаратов связаны с различиями механизма действия, спектров терапевтической активности, сигнальных свойств и интероцептивных эффектов афобазола и феназепама. По литературным данным бензодиазепиновый анксиолитик феназепам является высокодифференцируемым препаратом с характерной специфичностью интероцептивных дифференцировочных стимульных свойств, связанных с функциональным состоянием бензодиазепинового модулирующего участка хлорного канала ГАМК<sub>A</sub>-рецептора бензодиазепиновых анксиолитиков [22, 349], а атипичный анксиолитик афобазол относится к группе недифференцируемых препаратов [15, 23]. Экспериментально выявленные различия способности к дифференцировке феназепама и афобазола позволяют предполагать сложный спектр субъективных эффектов у человека, характерный для каждого из препаратов, что соответствует клинически выявляемой СО их действия по данным визуально-аналоговых шкал [236, 349, 354],

и могут свидетельствовать о том, что СО действия является их измеренным интероцептивным эффектом [113].

Принципиальное практически важное значение связано с влиянием на субъективную оценку больными особенностей клинико-фармакологического действия афобазола и феназепам при тревожных расстройствах. СО действия афобазола имела взаимосвязи с параметрами стимулирующего компонента его действия (антиастеническим, «антигипотимическим», стимулирующим) и прокогнитивным эффектом, а показатели СО действия феназепам - с гипно-седативным действием (седативный, гипнотический, миорелаксантный), анксиолитическим и вегетотропным эффектами, что соотносится с данными литературы о наличии зависимости субъективных оценок от характеристик фармакологического действия психотропных препаратов у больных с разными психическими нарушениями [13, 35, 198, 316, 371].

Таким образом, полученные принципиально отличающиеся особенности палитры соотношений субъективных оценок больными и объективных параметров фармакологического действия характерных для каждого препарата свидетельствуют о возможностях прогноза особенностей действия и эффективности препаратов по показателям СО действия их тестовых доз при тревожных расстройствах и соотносятся с данными исследований о прогностических возможностях СО для характеристики терапевтического действия и эффективности препаратов при психических нарушениях [17, 40, 53, 117, 285, 319, 335, 347, 353, 371].

Для решения поставленной практической задачи определения прогностического применения показателей СО было проведено изучение корреляционных зависимостей СО тестовых доз афобазола и феназепам с эффективностью их 14-ти дневного применения у больных в общей группе тревожных расстройств. В результате корреляционного анализа получены связи показателей СО активирующего и успокаивающего действия афобазола и показателей СО переносимости и желания продолжить прием феназепам с параметрами их терапевтической эффективности (CGI) у больных тревожными

расстройствами. Проведенный сравнительный анализ средних значений суммарного показателя СО активирующего и успокаивающего действия тестовой дозы афобазола и СО переносимости и желания продолжить прием феназепама показал статистически значимые различия у больных в группе с высокой (34 больных принимавших афобазол и 14 больных – феназепам) и низкой (46 больных - афобазол и 23 больных – феназепам) эффективностью. Полученные закономерности позволяют полагать о различиях в информативности показателей СО для оценки эффективности для каждого из изучаемых препаратов.

В результате по индивидуальным для каждого больного взаимосвязям информативных показателей СО однократных тестовых доз препаратов и эффективности их последующего применения были определены диапазоны значений СО. СО активирующего и успокаивающего действия афобазола  $\geq 6$  баллов в 64% соответствовала высокой терапевтической эффективности, а  $\leq 3$  баллов в 80% случаев - низкой эффективности терапии препаратом. СО переносимости и желания продолжить прием феназепама  $\geq 9$  баллов в 71% случаев соответствовала высокой терапевтической эффективности, а  $\leq 6$  баллов в 84% предполагала низкие терапевтические результаты. Установленная принципиальная прогностическая возможность СО тестовых доз анксиолитиков для терапевтической эффективности последующей терапии у больных с тревожными расстройствами была подтверждена результатами бинарного логистического регрессионного анализа, в результате которого получены формулы расчета вероятности (р) высокой и низкой терапевтической эффективности анксиолитиками (афобазолом и феназепамом) у больных с тревожными расстройствами по показателям СО тестовых доз препаратов. Значение  $p \geq 0,5$  свидетельствовало о высокой эффективности терапии анксиолитиком, а  $p < 0,5$  предполагало низкие терапевтические результаты препаратом. Расчетная прогностическая модель оценки терапевтической эффективности афобазола с 65% точностью соответствовала общему улучшению больных и с 74% - прогнозу терапевтического эффекта препарата, а модель прогноза эффективности феназепама с 75% точностью - общему улучшению и 76% - терапевтическому эффекту по показателям СО действия их тестовых доз.

## ВЫВОДЫ

1. Анксиолитики афобазол и феназепам, применяемые для лечения тревожных расстройств, имеют различные профили субъективной оценки: СО тестовых доз афобазола характеризуется хорошей переносимостью и не зависит от структуры тревожного нарушения, а СО феназепама характеризуется синдромологическими различиями показателей с высокими значениями у больных ГТР и низкими - у больных ТИР. СО длительного применения афобазола зависит от структуры тревожного расстройства с высокими значениями у больных ГТР и низкими – у больных ТИР, а СО феназепама характеризуется низкими показателями вне зависимости от структуры состояния больных.

2. Субъективная оценка действия тестовых доз анксиолитиков зависит от объективных характеристик состояния больных: СО афобазола определяется вкладом личностно-типологических особенностей преимущественно у больных ГТР, а субъективная оценка феназепама - влиянием структуры и тяжести психопатологического состояния у больных ГТР и ТФР.

3. Субъективная оценка связана с фармакологическими эффектами препаратов: СО афобазола - с параметрами стимулирующего и прокогнитивного действия при ГТР, а СО феназепама - с гипно-седативным, миорелаксантным, анксиолитическим и вегетотропным эффектами при ГТР и ТИР.

4. Определена прогностическая роль параметров субъективной оценки тестовых доз анксиолитиков, наиболее информативных для каждого из препаратов для оценки эффективности терапии: СО активирующего и успокаивающего действия - для афобазола и СО переносимости и желания продолжить прием - для феназепама.

5. Определены диапазоны средних значений показателей СО афобазола и феназепама для прогноза эффективности терапии тревожных расстройств: СО активирующего и успокаивающего действия афобазола  $\geq 6$  баллов соответствует высокой терапевтической эффективности препарата,  $\leq 3$  баллов - низкой эффективности его применения, а СО переносимости и желания продолжить прием

феназепама  $\geq 9$  баллов - высокой его эффективности,  $\leq 6$  баллов – низкой эффективности последующего применения.

6. Получены формулы прогноза эффективности анксиолитиков при тревожных расстройствах по показателям субъективной оценки их тестовых доз с точностью расчета для афобазола 65% для общего улучшения больных и 74% для терапевтического эффекта препарата, а для феназепама - 75% и 76% соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для повышения эффективности терапии тревожных расстройств с учетом индивидуальных особенностей действия анксиолитиков и применения персонифицированного подхода в подборе лечения следует учитывать субъективную оценку тестовых доз афобазола и феназепама больными как дополнительную клинико-фармакологическую характеристику их действия.

Высокая эффективность терапии афобазолом у больных с тревожными расстройствами достигается при среднем значении СО активирующего и успокаивающего действия его тестовых доз от +6 до +11 баллов, а высокая эффективность терапии феназепамом – при значении СО переносимости и желания продолжить прием препарата от +9 до +11 баллов. Тогда как низкие средние значения СО активирующего и успокаивающего действия афобазола от 0 до +3 баллов и СО переносимости и желания продолжить прием феназепама – -11 до +6 баллов могут указывать на недостаточные результаты последующей терапии препаратами и предполагают рассмотрение возможности применения альтернативного препарата при терапии тревожного расстройства.

Эффективность терапии афобазолом и феназепамом при тревожных расстройствах может быть рассчитана по показателям субъективной оценки их тестовых доз по выведенным формулам вероятностного прогноза эффективности препарата.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аведисова, А.С. Эффективность и переносимость терапии Афобазолом (результаты открытой мультицентровой натуралистической программы) [Текст] / А.С. Аведисова, Р.В. Ахапкин // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2007. - Т. 3. - С. 16–23.
2. Аведисова, А.С. Новый анксиолитик Афобазол при терапии генерализованного тревожного расстройства: результаты сравнительного исследования с диазепамом [Текст] / А.С.Аведисова, В.О.Чахава, Ю.Э.Лесс, Я.В.Малыгин // Cons. medicum. - 2006. - Т. 8. - С. 116–119.
3. Аведисова, А.С. Плацебо-эффект в психиатрии [Текст] / А.С. Аведисова, В.О.Чахава, Н. В. Люпаева // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2004. - Т. 6, № 2. - С. 57–60.
4. Александровский, Ю.А. Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами [Текст] / Ю.А. Александровский, Г.М. Руденко, Г. Г.Незнамов, М. , 1984. - 69 с.
5. Александровский, Ю.А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств [Текст] / Ю.А. Александровский // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2003. - Т. 3. - С. 94–96.
6. Александровский, Ю.А. Пограничные психические расстройства: руководство для врачей [Текст] / Ю.А. Александровский. - 4-е изд., перераб. и доп. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с.
7. Анохин, П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса [Текст] / П.К. Анохин, М.: Медицина, 1968. - 647 с.
8. Артемьева, Е.Ю. Психология субъективной семантики [Текст] / Е.Ю. Артемьева, М.: ЛКИ. - 1980. - 129 с.
9. Ахапкин, Р. В. Объективная и субъективная оценки нежелательных явлений при изучении сравнительной переносимости антидепрессантов [Текст] / Р.В. Ахапкин // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. - 2003. - Т. 3. - С. 103–106.

10. Бабюк, И.А. Исследование эффективности Афобазола для лечения больных с генерализованным тревожным расстройством [Текст] / И.А. Бабюк, О.Е. Шульц // Международный неврологический журнал. - 2008. - Т. 3. - С. 93–96.
11. Банщиков, Ф.Р. Комплаенс в психиатрии: реальность и перспективы [Текст] / Ф.Р. Банщиков // Обзорение психиатрии и мед.психологии. - 2006. - Т. 4. - С. 9–11.
12. Бернштейн, Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности [Текст] / Н. А. Бернштейн. - М.: Медицина, 1966. - 349 с.
13. Бородин, В. И. Переносимость лечения у больных с депрессивными расстройствами (комплексный анализ) [Текст]: автореф. дис. ... докт.мед.наук.: 14.00.18 / Бородин Владимир Иванович.- М., 2009. - 35 с.
14. Брунер, Д. Психология познания [Текст] / Дж.Брунер, пер. с англ. К.И. Бабицкого; Предисл. и общ. ред. д. чл. АПН СССР А.Р. Лурия. - М.: Прогресс, 1977. - 412с.
15. Волкова, А.В. Сравнительное исследование интероцептивных эффектов афобазола и диазепама [Текст] / А.В. Волкова, Т.С. Калинина, Т.А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2010. - Т. 73, № 10. - С. 2–6.
16. Выготский, Л.С. Психология развития человека [Текст] / Л.С. Выготский. — М.: Изд-во Смысл; Эксмо, 2005. - 1136 с.
17. Дикий, Н.Т. Прогнозирование эффекта психофармакотерапии у больных шизофренией [Текст] / Н.Т. Дикий // Журнал невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова. - 1982. - Т. 82, № 1. - С. 110–115.
18. Дорофеева, О.А. Влияние анксиолитика афобазола на качество жизни больных с тревожными расстройствами [Текст] / О.А. Дорофеева, М.В. Метлина, С.А. Сюняков, Г.Г. Незнамов // Качественная клиническая практика. – 2016, №2. - С. 57-63.
19. Доскин, В.А. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния [Текст] / В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, Н.П. Мирошников // Вопросы психологии. - 1973. - Т. 6. - С. 141–145.
20. Иванов, С. В. Спектр применения современных анксиолитиков в психиатрии

и общей медицине (систематический обзор клинических исследований селективного анксиолитика Афобазола) [Текст] / С.В. Иванов // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. - 2012.- Т. 3. - С. 1–8.

21. Кадыров, Р.В. Опросник «Уровень комплаентности» [Текст]: монография / Р.В.Кадыров, О.Б.Асриян,С.А.Ковальчук. - Владивосток: Мор. гос. Ун-т., 2014. - 74 с.

22. Калинина, Т.С. Дифференцированные стимульные свойства феназепама и лоразепама: специфичность и роль ГАМК-рецепторов [Текст] / Т.С. Калинина, Т.А. Воронина, Е.В. Петрянина // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2008. - Т. 71, № 1. С. 3–7.

23. Калинина, Т.С. Интероцептивные эффекты психотропных препаратов [Текст]: автореферат дисс. .... докт.биол. наук: 14.00.25 / Калинина Татьяна Сергеевна. - М., 2008. - 45 с.

24. Колюцкая, Е.В. Тревожно-фобические расстройства с явлениями агорафобии при вялотекущей шизофрении: (некоторые аспекты психопатологии и типологической дифференциации) [Текст] / Е.В. Колюцкая, И.Э. Гушанский // Тревога и обсессии, ред. А.Б. Смулевич. - М., 1998. - С. 97–113.

25. Колюцкая, Е. В. Современные подходы к психофармакотерапии тревожных расстройств [Текст] / Е.В. Колюцкая // Фармацевтический вестник. - 2005. - Т. 13, № 376. - С. 26.

26. Краснов, В.Н. Новые подходы к лечению стрессовых и тревожных расстройств: результаты многоцентрового исследования эффективности афобазола в психиатрической практике [Текст] / В.Н. Краснов, Д.Ю. Вельтищев, А.В. Немцов, А.А.Ивушкин // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. - 2007. - Т. 4. - С. 16- 20.

27. Лапин, И. П. Плацебо и терапия [Текст] / И.П. Лапин. - СПб.: Лань, 2000. – 223 с.

28. Лапин, И.П. Личность и лекарство. Введение в психологию фармакотерапии [Текст] / И.П. Лапин.- СПб.: Деан, 2001. - 441 с.

29. Леонтьев, А.Н. Деятельность. Сознание. Личность [Текст] / А.Н. Леонтьев. -

М.: Политиздат., 1975. - 303 с.

30. Леонтьев, А.Н. Проблемы развития психики [Текст] / А. Н. Леонтьев.-4-е изд. - М.: Изд.-во МГУ, 1981. - 584 с.
31. Личко, А.Е. Методика определения типа отношения к болезни [Текст] / А.Е. Личко, Н.Я. Иванов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1980. - Т. 8. - С. 1527–1530.
32. Лурия, А.Р. Нейропсихология памяти. Нарушения памяти при локальных поражениях мозга [Текст] / А.Р. Лурия. - Москва: ЁЁ Медиа, 1976. - 192 с.
33. Медведев, В.Э. Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: применение Афобазола [Текст] / В.Э. Медведев, А.П. Троснова, А.В. Добровольский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2007. - Т. 107, № 7. - С. 25–27.
34. Мехилане, Л. С. О психофармакотерапии больных невротами [Текст] / Л.С.Мехилане // Всесоюзный симпозиум «Химия, фармакология и клиника нейрорепроductive». – Тарту, 1986. - С. 140–143.
35. Незнамов, Г.Г. Субъективная оценка больными с тревожными расстройствами действия однократных тестовых доз феназепам и плацебо : связь с объективными фармакоэлектроэнцефалографическими характеристиками [Текст] / Г.Г. Незнамов, В.К. Бочкарев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. – Т. 118, №9. – С.53-60.
36. Незнамов, Г.Г. Активность пролинспецифических ферментов пролилэндопептидазы и дипептидилпептидазы-4 у больных с разной структурой тревожных расстройств при терапии Афобазолом [Текст] / Г.Г. Незнамов, Н.Н. Золотов, Т.С. Сюняков, С.А. Сюняков, М.В. Метлина, Г.А. Назарова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2014. – Т16, №1. - С. 21-27.
37. Незнамов, Г.Г. Субъективная оценка больными действия анксиолитиков: зависимость от структуры тревожных расстройств [Текст] / Г.Г. Незнамов, М.В. Метлина, Н.И. Богданова, Н.А. Кузнецов, С.А. Сюняков // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2017. - Т. 19, №3. - С. 10–18.
38. Незнамов, Г.Г. Сравнительная характеристика терапевтического действия

разных доз анксиолитика фабомотизола у больных с тревожными расстройствами [Текст] / Г.Г. Незнамов, М.В. Метлина, О.А. Дорофеева // Современная терапия психических расстройств. – 2018, №2. – С.14-21.

39. Незнамов, Г.Г. Клинические данные о терапевтическом действии и эффективности феназепама [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, В.К. Бочкарев, Е.С. Телешова // Феназепам: 25 лет в медицинской практике / С.Б. Середенин. – Москва: Изд. Наука, 2007. - С. 203–277.

40. Незнамов, Г.Г. Субъективная оценка больными действия тестовой дозы анксиолитиков как предиктор эффективности терапии [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, В.К. Бочкарев, Е.С. Телешова // Феназепам: 25 лет в медицинской практике / С.Б. Середенин. – Москва: Изд. Наука, 2007. - С. 273-277.

41. Незнамов, Г.Г. Клиническая характеристика реакций больных с тревожными расстройствами на прием тестовой дозы плацебо [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, В.К. Бочкарев, Н.С. Яковлева // Материалы конференции "От Materia medica к современным медицинским технологиям", СПб., 1998. - С. 116.

42. Незнамов, Г.Г. Зависимость субъективной оценки действия анксиолитиков – феназепама и афобазола от индивидуально-типологических особенностей больных с тревожными расстройствами [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Т.С. Сюняков, М.В. Метлина, М.А. Реутова, А.А. Шабанова, Т.В. Коваленок // Психиатрия и психофармакотерапия, 2014. – Т.16, №5. – с.24-29.

43. Незнамов, Г.Г. Методологические аспекты клинического исследования терапевтического действия новых анксиолитиков [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Д.В. Чумаков, О.А. Дорофеева, Л.Э. Маметова // Биомедицина. - 2010. - Т. 3. - С. 108–110.

44. Незнамов, Г.Г. Новый селективный анксиолитик афобазол [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Д.В. Чумаков, Л.Э. Маметова // Журн. неврологии и психиатрии им С.С.Корсакова. - 2005. - Т. 105, № 4. - С. 35–40.

45. Незнамов, Г.Г. Генерализованное тревожное расстройство: сравнительное клиническое исследование нового анксиолитика Афобазола с диазепамом [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Д.В. Чумаков, Е.С. Телешова, И.А. Давыдова, С.А.

Гришин, Л.Э. Маметова, Т.С. Сюняков // Справочник поликлинического врача. - 2006. - Т. 10. - С. 71–74.

46. Незнамов, Г.Г. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазола [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Д.В. Чумаков // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2001. - Т. 64, № 2. - С. 15–19.

47. Незнамов, Г.Г. Терапевтическое влияние анксиолитиков феназепам и афобазола на содержание малонового диальдегида в плазме крови и психическое состояние больных с тревожными расстройствами [Текст] / Г.Г. Незнамов, Т.С. Сюняков, Н.Н. Золотов, К.Н. Колясникова, М.В. Метлина // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2014. - Т. 16, № 2. - С. 40–47.

48. Метлина, М.В. Способ прогноза терапевтической эффективности анксиолитика афобазола у больных с тревожными расстройствами [Текст] / Патент РФ 2736391 // М.В. Метлина, С.Б. Середенин, Г.Г. Незнамов, О.А. Дорофеева, Т.С. Сюняков – 2020.

49. Метлина, М.В. Субъективная оценка больными с тревожными расстройствами действия однократных тестовых доз анксиолитиков: прогноз терапевтической эффективности [Текст] / М.В. Метлина, Г.Г. Незнамов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2019. - Т. 82, № 9. - С. 3-8.

50. Метлина, М.В. Особенности субъективной оценки пациентами с тревожными расстройствами действия анксиолитиков в зависимости от их индивидуально-типологических характеристик [Текст] / М.В. Метлина, Г.Г. Незнамов, Т.В. Коваленок, О.А. Дорофеева // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2021. – Т. 84, №2. – С.28-34.

51. Реутова, М.А. Субъективная оценка действия однократных тестовых доз и объективные показатели эффективности ладастена и плацебо у больных неврастенией [Текст] / М.А. Реутова, С.А. Сюняков, Т.С. Сюняков, О.А. Дорофеева, Л.Э. Маметова, Г.Г. Незнамов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2011. - Т. 74, № 11. - С. 6–13.

52. Реутова, М.А. Анксиолитик афобазол® – субъективная оценка действия препарата больными с тревожно-астеническими расстройствами [Текст] / М.А.

Реутова, С.А. Сюняков, Т.С. Сюняков, Г.Г. Незнамов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2010. - Т. 73, № 9. - С. 6–12.

53. Реутова, М.А. Характеристика субъективной оценки действия афобазола и ладастена больными с тревожно-астеническими расстройствами [Текст]: автореф. дисс.... канд. мед. наук: 14.03.06, 14.01.06 / Реутова Марина Анатольевна. - М., 2011. - 25 с.

54. Семенихин, Д.Г. Роль психосоциальных факторов в формировании побочных эффектов антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.06 / Семенихин Дмитрий Германович. - СПб., 2015. - 327 с.

55. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях [Текст] / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа., 2006. - 303 с.

56. Середенин, С.Б. Нейрорецепторные механизмы действия Афобазола [Текст] / С.Б. Середенин, М. В.Воронин // Эксперим. и клин. фармакология. - 2009. - Т. 72, № 1. - С. 3–11.

57. Середенин, С.Б. Феназепам: 25 лет в медицинской практике [Текст] / С.Б. Середенин, Т.А. Воронина, Г.Г. Незнамов, В.П. Жердев. М.: Изд. Наука, 2007. - 384 с.

58. Смирнов, С.Д. Мир образов и образ мира [Текст] / С. Д.Смирнов // Вестник Моск. ун-та. Сер.14: Психология. - 1981. - Т. 2. - С. 15–29.

59. Смулевич, А.Б.. Психофармакотерапия тревожных расстройств пограничного уровня (сравнительное исследование анксиолитического эффекта Афобазола и Оксазепамы у больных с расстройствами адаптации и генерализованным тревожным расстройством [Текст] / А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д. В.Романов // Русский медицинский журнал. - 2006. - Т. 9. - С. 725–729.

60. Смулевич, А.Б. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине [Текст] / А.Б. Смулевич, М.Ю. Дробижев, С.В. Иванов. - М.: Медиа Сфера, 2005. - 87 с.

61. Смулевич, А.Б. Бензодиазепины: история и современное состояние проблемы [Текст] / А.Б. Смулевич, С.В. Иванов, М.Ю. Дробижев // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1998. - Т. 98, № 8. - С. 4–13.
62. Смулевич, А. Б. Терапия психических болезней [Текст] / А.Б.Смулевич // Руководство по психиатрии, под ред. А.В. Снежневского, М.: Медицина. - Т.1, 1983. - С. 231–265.
63. Собчик, Л. Н. Психология индивидуальности. Теория и практика психодиагностики [Текст] / Собчик, Л. Н. - СПб.: Речь, 2005. - 621 с.
64. Сюняков, С.А. Феназепам – эффективный бензодиазепиновый анксиолитик при терапии психических нарушений пограничного уровня [Текст] / С.А. Сюняков, Е.С. Телешова // Журнал психиатрия и психофармакология им. П.Б.Ганнушкина. - 2013. - Т. 15, № 6. - С. 42–47.
65. Сюняков, С.А. Особенности действия анксиолитика афобазола у больных с различными индивидуально-типологическими чертами [Текст] / С.А. Сюняков, Д.В. Чумаков, В.К. Бочкарев, Т.Н. Бояршинова, Г.Г. Незнамов // Социальная и клиническая психиатрия. - 2006. - Т. 1. - С. 38–45.
66. Сюняков, Т.С. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования [Текст] / Т.С. Сюняков, Г. Г. Незнамов // Терапевтический архив. - 2016. - Т. 88, № 8. - С. 73–86.
67. Сюняков, Т.С.. Терапевтическая «ниша» Афобазола в психиатрической практике: обоснование [Текст] / Т.С. Сюняков, С.А. Сюняков, Г.Г. Незнамов // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. - 2015. - Т. 3. - С. 39–48.
68. Тхостов, А. Ш. Обыденные представления как фактор, опосредующий поведение в ситуации болезни [Текст] / А.Ш. Тхостов, А.С. Нелюбина // Вестн. Томск. ун-та. Серия: Психология. - 2008. - Т. 317. - С. 243–246.
69. Тхостов, А. Ш. Психология телесности [Текст] / А. Ш.Тхостов. - М., 2002. - 177 с.
70. Фофанова, Т.В. Отечественный опросник приверженности терапии :

- апробация и применение в амбулаторной практике [Текст] / Т.В.Фофанова, Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова, О.Н. Свирида, А.Е. Кузьмина, А.Ш. Тхостов, А.С. Нелюбина // Системные гипертензии. - 2014. – Т. 11, №2. - С. 13–16.
71. Ханин, Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Г.Д. Спилбергера / Ю. Л.Ханин. - Л., 1976. - 40 с.
72. Чахава, В.О. Плацебо-эффект и проблема терапии генерализованного тревожного расстройства (обзор литературы) [Текст] / О.В. Чахава, О. В. Черных // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. - 2005. - Т. 2. - С. 69–71.
73. Чахава, Е.О. Эффективность афобазола при генерализованном тревожном расстройстве в условиях длительной терапии [Текст] / О.В. Чахава, Р.Р. Борукаев // Медицинские новости. - 2011. - Т. 1. - С. 50–53.
74. Чумаков, Д. В. Клинико-фармакологическая характеристика нового анксиолитика афобазола [Текст]: дис. канд. мед. наук: 14.00.25 / Чумаков Дмитрий Вячеславович.- М., 2004. - 152 с.
75. Abdel-Baki, A. Pharmacotherapy challenges in patients with first-episode psychosis [Text] / A. Abdel-Baki, C. Ouellet-Plamondon, A. Malla // J Affect. Disord. - 2012. - Vol.138. - P. 3–14.
76. Abi-Dargham, A. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia [Text] / A. Abi-Dargham, J. Rodenhiser, D. Printz, Y. Zea-Ponce, R. Gil, L.S. Kegeles, R. Weiss, T.B. Cooper, J.J. Mann, R.L.Van Heertum, J.M. Gorman, M. Laruelle // Proc Natl Acad Sci USA. - 2000. - Vol. 97, № 14. - P. 8104–8109.
77. Adewuya, A.O. Attitude towards antipsychotics among out-patients with schizophrenia in Nigeria [Text] / A.O. Adewuya, B.A. Ola, S.K. Mosaku, F.O. Fatoye, A.B. Eegunranti // Acta Psychiatr Scand. - 2006. - Vol. 113, № 3. - P. 207–211.
78. Adewuya, A.O. Prevalence and correlates of poor medication adherence amongst psychiatric outpatients in southwestern Nigeria [Text] / A.O. Adewuya, O.A. Owoeye, A.R. Erinfolami et al. // Gen Hosp Psychiatry. - 2009. - Vol. 31, № 2. - P. 167- 174.
79. Amador, X.F. Assessment of insight in psychosis [Text] / X.F. Amador, D.H. Strauss, S.A. Yale, M.M. Flaum, J. Endicott, J.M. Gorman // Am J Psychiatry. - 1993. - Vol.150, №6. - P.873-879.

80. Ascher-Svanum, H. Reasons for discontinuation and continuation of antipsychotics in the treatment of schizophrenia from patient and clinician perspectives [Text] / H. Ascher-Svanum, A.W. Nyhuis, V. Stauffer, B.J. Kinon, D.E. Faries, G.A. Phillips, K. Schuh, A.G. Awad, R. Keefe, D. Naber // *Curr Med Res Opin.* - 2010. - Vol. 26, № 10. - P. 2403–2410.
81. Awad, A. G. Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome [Text] / A. G. Awad, T. P.Hogan // *Acta Psychiatr. Scand.* - 1994. - Vol. 89. - P. 27–32.
82. Awad, A. G. New antipsychotics, compliance, quality of life, and subjective tolerability - Are patients better off? [Text] / A. G. Awad, L. N. P.Voruganti // *Can. J. Psychiatry.* - 2004. - Vol. 49, № 5. - P. 297–302.
83. Awad, A. G. Neuroleptic dysphoria: revisiting the concept 50 years later [Text] / A. G. Awad, L. N. P.Voruganti // *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* - 2005. - Vol. 111, № 427. - P. 6–13.
84. Awad, A. G. The impact of newer atypical antipsychotics on patient-reported outcomes in schizophrenia [Text] / A. G. Awad, L. N. P.Voruganti // *CNS Drugs.* - 2013. - Vol. 27, № 8. - P. 625–636.
85. Awad, A.G.. Assessment of the patient's subjective experience in acute neuroleptic treatment: implications for compliance and outcome [Text] / A.G. Awad, L.N. Voruganti, R.J. Heslegrave, T. P.Hogan // *Int Clin Psychopharmacol.* - 1996. - Vol. 11, № 2. - P. 55–59.
86. Awad, A. G. Subjective response to neuroleptics in schizophrenia [Text] / A. G.Awad // *Schizophr. Bull.* - 1993. - Vol. 19, № 3. - P. 609–618.
87. Awad, A. G. «The patient»: at the center of patient-reported outcomes [Text] / A.G. Awad // *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* - 2015. - Vol. 15, № 5. - P. 729–731.
88. Awad, A. G. Revisiting the concept of subjective tolerability to antipsychotic medications in schizophrenia and its clinical and research implications: 30 years later [Text] / A. G. Awad // *CNS Drugs.* - 2019. - Vol. 33, № 1. - P. 1-8.
89. Axelsson, M. The influence of personality traits on reported adherence to

- medication in individuals with chronic disease: an epidemiological study in west sweden [Text] / M. Axelsson, E.Brink, J.Lundgren // PLoS One. - 2011. - Vol. 6, № 3. - P.18241.
90. Ayers, T. Subjective response to antipsychotic drugs: failure to replicate predictions of outcome [Text] / T. Ayers, R.P. Liberman, C. J.Wallace // J Clin Psychopharmacol. - 1984. - Vol. 4. - P. 89–93.
91. Baby, R. G. S. Attitudes and subjective reasons of medication compliance and noncompliance among outpatients with schizophrenia in India [Text] / R. G. S. Baby, R. Sagar // Internet J. Epidemiol. - 2009. - Vol. 7, № 1.- P.1-9.
92. Badystov, B.A. Individual differences of benzodiazepine tranquilizer phenazepam action on health the volunteers [Text] / B.A. Badystov, N.V. Kolotilinskaja, A.L. Machnicheva, G.G. Neznamov, S.B. Seredenin // First European Congress of Pharmacology. Milan, Itali, 1995. - P.266.
93. Bahrini., L. The role of the affective temperament in the treatment adherence in psychiatry [Text] / L. Bahrini, R.C.M. Damak // Pan. Afr. Med. J. - 2016. - Vol. 25, № 2. - P. 1–7.
94. Ballenger, J.C. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment [Text] / J.C. Ballenger, G.D. Burrows, R.L. DuPont, et. al. // Arch Gen Psychiatry. - 1988. - Vol. 45, № 5. - P. 413–422.
95. Baloush-Kleinman, V. Adherence to antipsychotic drug treatment in early-episode schizophrenia: a six- month naturalistic follow-up study [Text] / V. Baloush-Kleinman, Z.S. Levine, D. Roe, D. Shnitt, A. Weizman, M. Poyurovsky // Schizophr. Res. - 2011. - Vol. 130. - P. 176–181.
96. Balster, R. L. Drugs as chemical stimuli [Text] / R.L. Balster // Psychopharmacology series.- 1988. - P. 3–11.
97. Bani Asad, M.H.. Studying the belief of borderline personality disorder patient about the necessity of medication and the role of demographic factors in adherence to treatment [Text] / M.H. Bani Asad, M.V.S. Pana, M. A. Hemmati // Am. J. Appl. Psychol. - 2014. - Vol. 2, № 5. - P. 104–108.
98. Barbeña, M. Subjective experience with antipsychotics: quantitative evaluation

[Text] / M. Barbeña, J. Sanjuán, M. Munárriz, E. Novella, C. Santiago, M. Simó // *Actas Esp Psiquiatr.* - 2006. - Vol. 34, № 5. - P. 287–294.

99. Barbui, C. Sex differences in the subjective tolerability of antipsychotic drugs [Text] / C. Barbui, M. Nosè, J. Bindman, A. Schene, T. Becker, M.A. Mazzi, M. Kikkert, J. Camara, A. Born, M. Tansella // *J Clin Psychopharmacol.* - 2005. - Vol. 25, № 6. - P. 521–526.

100. Bartkó, G. Predicting outcome of neuroleptic treatment on the basis of subjective response and early clinical improvement [Text] / G. Bartkó, I. Herczeg, M. Békésy // *J Clin Psychiatry.* - 1987. - Vol. 49, № 9. - P. 363–365.

101. Beck, E.M. Are we addressing the «right stuff» to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of insight and attitudes towards medication [Text] / E.M. Beck, M. Cavelti, S. Kvrjic, B. Kleim, R. Vauth // *Schizophr Res.* - 2011. - Vol. 132, № 1. - P. 42–49.

102. Beck, E.M.. Do patients with schizophrenia distinguish between attitudes toward antipsychotic medication and pharmacotherapy in general? Validation of the Beliefs About Medication Questionnaire [Text] / E.M. Beck, R. Vögelin,, M. Wirtz, M. Cavelti, S. Kvrjic, R. Vauth // *J Nerv Ment Dis.* - 2012. - Vol. 200, № 1. - P. 33–43.

103. Benedetti, F. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective [Text] / F. Benedetti, C. Arduino, S. Costa, S. Vighetti, L. Tarenzi, I. Rainero, G. Asteggiano // *Pain.* - 2006. - Vol. 121. - P. 133–144.

104. Benedetti, F. How placebos change the patient's brain [Text] / F. Benedetti, E. Carlino, A. Pollo // *Neuropsychopharmacology.* - 2011. Vol. 36, № 1. - P. 339–354.

105. Benedetti, F. Neurobiological mechanisms of the placebo effect [Text] / F. Benedetti, H.S. Mayberg, T.D. Wager, C.S. Stohler, J. K. Zubieta // *J Neurosci.* - 2005. - Vol. 25, № 45. - P. 10390–10402.

106. Benedetti, F. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses [Text] / F. Benedetti, A. Pollo, L. Lopiano, M. Lanotte, S. Vighetti, I. Rainero // *J Neurosci.* - 2003. - Vol. 23, №10. - P. 4315–4323.

107. Benedetti, F. Cholecystinin type-A and type-B receptors and their modulation of

- opioid analgesia [Text] / F.Benedetti // *News Physiol. Sci.* - 1997. - № 12. - P. 263 – 268.
108. Benedetti, F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments [Text] / F.Benedetti // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* - 2008. - Vol. 48. - P. 33–60.
109. Bergner, M. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure [Text] / M. Bergner, R.A. Bobbitt, W.B.Carter, B.S.Gilson // *Med Care.* - 1981. - Vol. 19, № 8. - P. 787–805.
110. Berridge, K.C. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? [Text] / K.C. Berridge, T. E. Robinson // *Brain Res Rev.* - 1998. - Vol. 28. - P. 309–369.
111. Blackburn, J.R. Dopamine and preparatory behavior: II. A neurochemical analysis [Text] / J.R. Blackburn, A.G. Phillips, A. Jakubovic, H. C. Fibiger // *Behav Neurosci.* - 1989. - Vol. 103, № 1. - P. 15–23.
112. Blanchard, R. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors [Text] / R. Blanchard, F. Benedetti, M. R.Amanzio // *Nat Med.* - 2011. - Vol.17. - P. 1228–1230.
113. Bolin, B.L. Human drug discrimination: a primer and methodological review [Text] / B.L. Bolin, J.L. Alcorn, A.R. Reynolds, J.A. Lile, A. Craig // *Exp Clin Psychopharmacol.* - 2016. - Vol. 24, № 4. - P. 214–228.
114. Bond, A. The use of analogue scales in rating subjective feelings [Text] / A. Bond, M. Lader // *Br. J. Med. Psychol.* - 1974. - Vol. 47. - P. 211–218.
115. Borde M. Prediction of outcome in schizophrenia using the subjective response to a test dose of a neuroleptic [Text] / M. Borde, E.J S. L. Davis // *Indian J Psychiatry.* - 1991. - Vol. 33, № 1. - P. 27–32.
116. Brain, C. Drug attitude and other predictors of medication adherence in schizophrenia: 12 months of electronic monitoring (MEMS(®)) in the Swedish COAST-study [Text] / C. Brain, K. Allerby, B. Sameby, P. Quinlan, E. Joas, U. Karilampi, E. Lindström, J. Eberhard, T.W.M.Burns // *Eur Neuropsychopharmacol.* - 2013. - Vol. 23, № 12. - P. 1754–1762.
117. Bröker, M. Initial assessment of hospital treatment by patients with paranoid

schizophrenia: a predictor of outcome [Text] / M. Bröker, F.P.S. Röhrich // *Psychiatry Res.* - 1995. - Vol. 58, № 1. - P. 77–81.

118. Brown, W. A. Expectation, the placebo effect and the response to treatment [Text] / W.A. Brown // *R I Med J.* - 2015. - Vol. 98, № 5. - P. 19- 21.

119. Brown, W. A. Placebo as a treatment for depression [Text] / W.A.Brown // *Neuropsychopharmacology.* - 1994. - Vol. 10, № 4. - P. 265–269.

120. Brown, W. A. The placebo effect [Text] / W.A.Brown // *Sci Am.* - 1998. - Vol. 278, № 1. - P. 90–95.

121. Brown, W.A. How expectation works: psychologic and physiologic pathways [Text] / W.A.Brown // *R I Med J (2013).* - 2015. - Vol. 98, № 5. - P. 22- 24.

122. Browne, S. Quality of life in schizophrenia: insight and subjective response to neuroleptics [Text] / S. Browne, J. Garavan, M. Gervin, M. Roe, C.O.E.Larkin // *J Nerv Ment Dis.* - 1998. - Vol. 186, № 2. - P. 74–78.

123. Cabeza, I.G. Subjective response to antipsychotics in schizophrenic patients: clinical implications and related factors [Text] / I.G.Cabeza, M.S.Amador, C.A. López, M.González de Chávez // *Schizophr Res.* - 2000. - Vol. 42, № 3. - P. 349–355.

124. Carpenter, W.T. Jr. The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia [Text] / W.T. Carpenter Jr., B. Kirkpatrick // *Schizophr Bull.* - 1988. Vol. 14, № 4. - P. 645- 652.

125. Cervenka, S. Association between striatal and extrastriatal dopamine D2-receptor binding and social desirability [Text] / S. Cervenka, J.P.Gustavsson, C.Halldin, L.Farde // *Neuroimage.* - 2010. - Vol. 50, № 1. - P. 323–328.

126. Chambers, R.A. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia [Text] / R.A.Chambers, J.H. Krystal, D.W.Self // *Biol Psychiatry.* - 2001. - Vol. 50, № 2. - P. 71–83.

127. Chen, X. Pharmacodynamic response profiles of anxiolytic and sedative drugs [Text] / X. Chen, F. Broeyer, M. de Kam, J. Baas, A. Cohen, J. van Gerven // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 2017. - Vol. 83, № 5. - P 1028–1038.

128. Chino, B. Subjective assessments of the quality of life, well-being and self-efficacy in patients with schizophrenia [Text] / B. Chino, T. Nemoto, C. Fujii, M. Mizuno //

Psychiatry Clin. Neurosci. - 2009. - Vol. 63, № 4. - P. 521–528.

129. Colagiuri, B. The Placebo effect: from concepts to genes [Text] / B. Colagiuri, L.A. Schenk, M.D. Kessler, S.G. Dorsey, et.al. // Neuroscience. - 2015. - Vol. 307. - P. 171–190.

130. Colloca, L. Reevaluating the placebo effect in medical practice [Text] / L. Colloca, W.B. Jonas, J. Killen, F.G. Miller, D. Shurtleff // Z Psychol. - 2014. - Vol. 222, № 3. - P. 124–127.

131. Colloca, L.M.F. How placebo responses are formed: a learning perspective [Text] / L. M.F. Colloca, F.G. Miller // Philos Trans R Soc L. B Biol Sci. - 2011. - Vol. 366, № 1572. - P. 1859–1869.

132. Colpaert, F.C. Drug discrimination in behavioral toxicology [Text] / F.C. Colpaert // Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B. - 1987. - Vol. 185, № 1–2. - P. 48–51.

133. Colpaert, F.C. Discriminative stimulus properties of fentanyl and morphine: tolerance and dependence [Text] / F.C. Colpaert, J.J. Kuypers, C.J. Niemegeers, P.A. Janssen // Pharmacol Biochem Behav. - 1976. - Vol. 5, № 4. - P. 401–408.

134. Corfmatt, J. The placebo effect: general information and specificities in psychiatry (depression and schizophrenia) [Text] / J. Corfmatt, D. Januel, S. Braha, V. Moulrier // Encephale. - 2012. - Vol.38, № 1. - P. 50–57.

135. Corominas, A. Global clinical change: differences between the patients and the clinicians assessment throughout the treatment of a depressive episode [Text] / A. Corominas, A. Adan, T. Guerrero // Priory Medical Journals. - 2001. URL: <https://priory.com/psych/cormina.htm> (дата обращения: 07.03.2020).

136. Correll, C.U. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia [Text] / C.U. Correll, A.K. Malhotra, S. Kaushik, M.K.J. McMeniman // Am J Psychiatry. - 2003. - Vol. 160, № 11. - P. 2063–2065.

137. Couture, S. Personality characteristics and attachment in first episode psychosis [Text] / S. Couture, T. Lecomte, C. Leclerc // J. Nerv. Ment. Dis. - 2007. - Vol. 195. - P. 631–639.

138. Craig, A.D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body [Text] / A.D. Craig // Nat Rev Neurosci. - 2002. - Vol. 3, № 8. - P.

655–666.

139. Craig, A.D. How do you feel—now? The anterior insula and human awareness [Text] / A.D. Craig // *Nat. Rev. Neurosci.* - 2009. - № 10. - P. 59–70.

140. Day, J.C. A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects. Validation in a group of schizophrenic patients [Text] / J.C. Day, G. Wood, M. Dewey, R.P. Bentall // *Br. J. Psychiatry.* - 1995. - Vol. 166. - P. 650–653.

141. Day, J.C. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals [Text] / J.C. Day, R.P. Bentall, C. Roberts, F. Randall, A. Rogers, D. Cattell, D. Healy, P.P.C. Rae // *Arch Gen Psychiatry.* - 2005. - Vol. 62, № 7. - P. 717–724.

142. De Haan, L. Van. Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications [Text] / L. de Haan, J. Lavalaye, M. Van Bruggen, L. Van Nimwegen, J. Booij, T. Van Amelsvoort, D. Linszen // *Can. J. Psychiatry.* - 2004. - Vol. 49, № 5. - P. 290–296.

143. De Haan, L. Subjective experiences and striatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized on olanzapine or risperidone [Text] / L. De Haan, J. Lavalaye, D. H. Linszen, P. M. Dingemans, J. Booij // *Am J Psychiatry.* - 2000. - Vol. 157. - P. 1019–1020.

144. De Haan, L. Improvement of subjective well-being and enduring symptomatic remission, a 5-year follow-up of first episode schizophrenia [Text] / L. De Haan, L. Van Nimwegen, T. Van Amelsvoort, P. Dingemans, D. Linszen // *Pharmacopsychiatry.* - 2008. - Vol. 41, № 4. - P. 125–128.

145. De Haan, L. Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study [Text] / L. De Haan, L. Van Bruggen, J. Lavalaye, J. Booij, M. A. Peter, J. Dingemans, D. Linszen // *Am J Psychiatry.* - 2003. - Vol. 160, № 2. - P. 303–309.

146. De Haan, L. Psychometric properties of the subjective well-being under neuroleptics scale and the subjective deficit syndrome scale [Text] / L. De Haan, M. Weisfelt, M. A. Peter, J. Dingemans, D. H. Linszen, L. Wouters // *Psychopharmacology*

(Berl). - 2002. - Vol. 162, № 1. - P. 24–28.

147. Deijen, J.B. The effect of brochures and audiotape on efficacy and tolerability of venlafaxine in depressed outpatients: a single-blind parallel study in general practice [Text] / J.B. Deijen, H. Kornaat, P.A. Cloin // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. - 2000. - Vol. 2, № 3. - P. 89- 95.

148. Dekeyne, A. Discriminative stimulus properties of antidepressant agents: a review [Text] / A. Dekeyne, M.J. Millan // *Behav Pharmacol*. - 2003. - Vol. 14, № 5–6. - P. 391–407.

149. De las Cuevas, C. Psychiatric outpatients' self-reported adherence versus psychiatrists' impressions on adherence in affective disorders [Text] / C. De las Cuevas, W. Peñate, E.J. Sanz // *Hum Psychopharmacol*. - 2013. - Vol. 28, № 2. - P. 142–150.

150. De las Cuevas, C. Risk factors for non-adherence to antidepressant treatment in patients with mood disorders [Text] / C. De las Cuevas, W. Peñate, E.J. Sanz // *Eur J Clin Pharmacol*. - 2014. - Vol. 70, № 1. - P. 89–98.

151. De Visser, S.J. Biomarkers for the effects of benzodiazepines in healthy volunteers [Text] / S.J. De Visser, J.P. van der Post, P.P. de Waal, F.Cornet, A.F.Cohen, J.M.A. van Gerven // *Br J Clin Pharmacol*. - 2003. - Vol. 55, № 1. - P. 39–50.

152. Dijk, F.A. A longitudinal analysis of the effects of neuroticism and extraversion on subjective well-being in patients with schizophrenia [Text] / F.A. Dijk,, F. Schirmbeck, L. de Haan // *Psychiatry Res*. - 2018. - Vol. 259. - P. 538–544.

153. DiMascio, A. Behavioral toxicity of psychotropic drugs. 3. Effects on perceptual and cognitive functions. IV. Effects on emotional (mood) states [Text] / A. DiMascio, D.R. Giller, R.I. Shader // *Conn Med*. - 1968 . - Vol. 32, № 10. - P. 771- 775.

154. Droulout, T. Relationships between insight and medication adherence in subjects with psychosis [Text] / T. Droulout, F. Liraud, H. Verdoux // *Encephale*. - 2003. - Vol. 29, № 5. - P. 430–437.

155. Dunn, B.D. Can you feel the beat? Interoceptive awareness is an interactive function of anxiety- and depression-specific symptom dimensions [Text] / B.D. Dunn, I. Stefanovitch, D. Evans, C. Oliver, A. Hawkins, T. Dalgleish // *Behav Res Ther*. - 2010. - Vol. 48, № 10. - P. 1133–1138.

156. Eippert, F. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia [Text] / F. Eippert, U. Bingel, E.D.Schoell, J.Yacubian, R. Klingler, J.Lorenz, C.Büchel // *Neuron*. - 2009. - Vol. 63, № 4. - P. 533–543.
157. Emerich, D.F. Neuroleptic dysphoria [Text] / D.F. Emerich, P.R. Sanberg // *Biol Psychiatry*. - 1991. - Vol. 29, № 3. - P. 201- 203.
158. Emilsson, M. Impact of personality on adherence to and beliefs about ADHD medication, and perceptions of ADHD in adolescents [Text] / M. Emilsson, P. Gustafsson, G. Öhnström, I. Marteinsdottir // *BMC Psychiatry*. - 2020. - Vol. 20, № 1. - P.139.
159. Ersche, K.D. Distinctive personality traits and neural correlates associated with stimulant drug use versus familial risk of stimulant dependence [Text] / K.D. Ersche, P.S. Jones, G.B. Williams, D.G. Smith, E.T. Bullmore, T.W. Robbins // *Biol Psychiatry*. - 2013. - Vol. 74, № 2. - P.137–144.
160. Fadda, D. Neuroticism as a moderator of direct and mediated relationships between introversion-extraversion and well-being [Text] / D. Fadda, L. F. Scalas // *Eur J Psychol*. - 2016. - Vol. 12, № 1. - P.49–67.
161. Farde, L. D2 dopamine receptors and personality traits [Text] / L.Farde, J.P. Gustavsson, E. Jönsson // *Nature*. - 1997. - Vol. 385, №6617. - P.590.
162. Faria, V. Amygdala-frontal couplings characterizing SSRI and placebo response in social anxiety disorder [Text] / V. Faria, F. Ahs, L. Appel, C. Linnman, M. Bani, P. Bettica, E.M. Pich, K. Wahlstedt, M. Fredrikson, T. Furmark // *Int J Neuropsychopharmacol*. - 2014. - Vol. 17. - P. 1149–1157.
163. Faria, V. Mind really does matter. The neurobiology of placebo-induced anxiety relief in social anxiety disorder [Text] / Faria Vanda; Uppsala, 2012. - 92 pp.
164. Faria, V. Imaging the placebo response: a neurofunctional review [Text] / V. Faria, M. Fredrikson, T. Furmark // *Eur. Neuropsychopharmacol*. - 2008. - Vol. 18, № 7. - P. 473–485.
165. Fenton, W.S. Randomized trial of general hospital and residential alternative care for patients with severe and persistent mental illness [Text] / W.S. Fenton, L.R. Mosher, J.M. Herrell, C.R. Blyler // *Am J Psychiatry*. - 1998. - Vol. 155, № 4. - P. 516- 522.

166. Ferrara, S.D. Effects of single dose of gamma-hydroxybutyric acid and lorazepam on psychomotor performance and subjective feelings in healthy volunteers [Text] / S.D. Ferrara, R. Giorgetti, S. Zancaner, R. Orlando, A. Tagliabracchi, F. Cavarzeran, P. Palatini // *Eur J Clin Pharmacol.* - 1999. - Vol. 54, № 11. - P. 821–827.
167. Fife, S.A. Attitudes toward psychotropic medications [Text] / S.A. Fife, K.E. Ketzenberger, J.N. Olson // *Psychol Rep.* - 2012. - Vol. 110, № 2. - P. 475–476.
168. Fischel, T. The interaction of subjective experience and attitudes towards specific antipsychotic-related adverse effects in schizophrenia patients [Text] / T. Fischel, A. Krivoy, M. Kotlarov, Z. Zemishlany, O. Loebstein, H. Jacoby // *Eur Psychiatry.* - 2013. - Vol. 28, № 6. - C. 340–343.
169. Flaten, M.A. The relation of emotions to placebo responses [Text] / M.A. Flaten, P.M. Aslaksen, P.S. Lyby, E. Bjørkedal // *Philos Trans R Soc L. B Biol Sci.* - 2011. - Vol. 366, № 1572. - P. 1818–1827.
170. François, C. A tolerability burden index in schizophrenia: incorporating patient perspective in clinical trial adverse event reporting [Text] / C. François, A. Guiraud-Diawara, C. Lançon, P.M. Llorca, A. Hartry, L. Hammer-Helmich, D.A. Zighed, A. Tanasescu // *J Mark Access Heal. Policy.* - 2017. - Vol. 5, № 1. - P.1372026.
171. Franklin, M. Measuring the burden of schizophrenia using clinician and patient-reported measures: an exploratory analysis of construct validity [Text] / M. Franklin, C. Mukuria, B. Mulhern, I. Tran, J. Brazier, S. Watson // *Patient.* - 2019. - Vol. 12, № 4. - P. 405–417.
172. Freudenreich, O. Attitudes of schizophrenia outpatients toward psychiatric medications: relationship to clinical variables and insight [Text] / O. Freudenreich, C. Cather, A.E. Evins, D.C. Henderson // *J Clin Psychiatry.* - 2004. - Vol. 65, № 10. - P.1372–1376.
173. Frisaldi, E. Placebo and nocebo effects: a complex interplay between psychological factors and neurochemical networks [Text] / E. Frisaldi, A. Piedimonte, F. Benedetti // *Am J Clin Hypn.* - 2015. - Vol. 57, № 3. - P. 267- 284.
174. Gaebel, W. Elektroenzephalographische Indikatoren der neuroleptischen Akutresponse [Text] / W. Gaebel, G. Ulrich, A. Pietzcker, B. Müller-Oerlinghausen //

Biol. Psychiatr. - 1988. - P.303–306.

175. Garavan, J., Browne S, Gervin M, Lane A, Larkin C O. E. Compliance with neuroleptic medication in outpatients with schizophrenia; relationship to subjective response to neuroleptics; attitudes to medication and insight [Text] / J. Garavan, S. Browne, M. Gervin, A. Lane, C. Larkin // Compr Psychiatry. - 1998. - Vol. 39, № 4. - P. 215–219.

176. García-Cabeza, I.. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study) [Text] / I. García-Cabeza, J.C. Gómez, J.A. Sacristán, E. Edgell, M.G. de Chávez // BMC Psychiatry. - 2001, № 1. - P. 1-8.

177. Gardner, E.L. Drug craving and positive-negative hedonic brain substrates activated by addicting drugs [Text] / E.L. Gardner, J. Lowinson // Semin Neurosci. - 1993. - № 5. - P. 359– 368.

178. Geers, A.L., Wellman JA, Fowler SL, Helfer SG F. C. Dispositional optimism predicts placebo analgesia [Text] / A.L. Geers, J.A. Wellman, S.L. Fowler, S.G. Helfer, C.R. France // Pain. - 2010. - Vol. 11, № 11. - P. 1165–1171.

179. Gervin, M. Dysphoric subjective response to neuroleptics in schizophrenia: Relationship to extrapyramidal side effects and symptomatology [Text] / M. Gervin, S. Browne, J. Garavan, M. Roe, C. Larkin, E. O'Callaghan // Eur. Psychiatry. - 1999. - Vol. 14, № 7. - P. 405–409.

180. Giner, J. Subjective experience and quality of life in schizophrenia [Text] / J.Giner, E. Ibáñez, S. Cervera, A. Sanmartín, R. Caballero // Actas Esp Psiquiatr. - 2001. - Vol. 29, № 4. - P. 233- 242.

181. Glass, R.M. The value of self-report assessment in studies of anxiety disorders [Text] / R.M.Glass, E.H.Uhlenhuth, R.Kellner // J Clin Psychopharmacol. - 1987. - Vol. 7, № 4. - P. 215- 221.

182. Goodman, C. Negative attitude towards medication is associated with working memory impairment in schizophrenia patients [Text] / C.Goodman, G.Knoll, V.Isakov, H. Silver // Int Clin Psychopharmacol. -2005. - Vol. 20, № 2. - P. 93–96.

183. Grant, K.A. Pharmacological analysis of the mixed discriminative stimulus effects

of ethanol [Text] / K.A. Grant, G. Colombo // Alcohol Alcohol Suppl. - 1993. - Vol. 2. - P.445- 449.

184. Group, W. Development of World Health Organization WHOQOL-Bref quality of life assessment [Text] / W. Group // Psychl Med. - 1998. - Vol. 28. - P. 551–558.

185. Gueorguieva, R. Trajectories of depression severity in clinical trials of duloxetine: insights into antidepressant and placebo responses [Text] / R. Gueorguieva, C. Mallinckrodt, J.H. Krystal // Arch Gen Psychiatry. - 2011. - Vol. 68. - P. 1227–1237.

186. Guy, W. National Institute of Mental Health: 12- CGI. Clinical Global Impression [Text] / W. Guy (Ed.) // ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland, 1976. - P. 217– 222.

187. Györfi, O. A single dose of l-DOPA changes perceptual experiences and decreases latent inhibition in Parkinson's disease [Text] / O. Györfi, H. Nagy, M. Bokor, O. Kelemen, S. Kéri // J Neural Transm. -2017. - Vol. 124, № 1. - P. 113–119.

188. Haertzen, C.A. Assessing subjective effects of drugs: an index of carelessness and confusion for use with the addiction research center inventory (ARCI) [Text] / C.A. Haertzen, H.E. Hill // J Clin Psychol. - 1963. - Vol. 19. - P. 407- 412.

189. Hamer, S. Adverse effects of antipsychotics as outcome measures [Text] / S. Hamer, P.M. Haddad // Br J Psychiatry. - 2007. - Vol. 50. - P. 64–70.

190. Hamilton, M. The assesment of anxiety states by rating [Text] / M.Hamilton // Br. Soc. Med. Psychol. - 1959. - Vol. 32. - P. 50–55.

191. Hamilton, M. Development of a rating scale for primary depressive illness [Text] / M. Hamilton // Br. J. Soc. Clin. Psychol. - 1967. - Vol. 6. - P. 278–296.

192. Haq, F. Factors that influence patients' attitudes to antipsychotic medication [Text] / F. Haq, C. Behan, N. McGlade, U. Mulkerrin, E. O'Callaghan, A. Kinsella, A. Corvin, G.Donohoe // Ir J Psychol Med. - 2009. - Vol. 26, № 1. - P. 6–11.

193. Harvey, N.S. The development and descriptive use of the Lithium Attitudes Questionnaire [Text] / N.S. Harvey // J Affect Disord. - 1991. - Vol. 22, № 4. - P. 211–219.

194. Hatano, M. Assessment of the latent adverse events of antipsychotic treatment using a subjective questionnaire in Japanese patients with schizophrenia [Text] / M.

Hatano, H. Kamei, A. Kato, I. Takeuchi, M. Hanya, J. Uno, S. Yamada, K. Fujita // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* - 2017. - Vol. 15, № 2. - P. 132–137.

195. Heinricher, M.M. Neural basis for the hyperalgesic action of cholecystinin in the rostral ventromedial medulla [Text] / M.M. Heinricher, M.J. Neubert // *J Neurophysiol.* - 2004. - Vol. 92, № 4. - P. 1982- 1989.

196. Heinrichs, D.W. The quality of life scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome [Text] / D.W. Heinrichs, T.E. Hanlon, W.T. Carpenter Jr // *Schizophr Bull.* - 1984. - Vol. 10, № 3. - P. 388- 398.

197. Hellewell, J.S. Patients' subjective experiences of antipsychotics: clinical relevance [Text] / J.S. Hellewell // *CNS Drugs.* - 2002. - Vol. 16, № 7. - P. 457–471.

198. Hofer, A. Patient outcomes in schizophrenia I: correlates with sociodemographic variables, psychopathology, and side effects [Text] / A. Hofer, S. Baumgartner, M. Edlinger, M. Hummer, G. Kemmler, M.A. Rettenbacher, H. Schweigkofler, J. Schwitzer, W.W. Fleischhacker // *Eur Psychiatry.* - 2005. - Vol. 20, № 5–6. - P. 386- 394.

199. Hofer, A. Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects [Text] / A. Hofer, G. Kemmler, U. Eder, M. Edlinger, M. Hummer // *J Clin Psychiatry.* - 2004. - Vol. 65, № 7. - P. 932–939.

200. Hofer, A. Attitudes toward antipsychotics among outpatient clinic attendees with schizophrenia [Text] / A. Hofer, G. Kemmler, U. Eder, M. Honeder, M. Hummer // *J Clin Psychiatry.* - 2002. - Vol. 63, № 1. - P. 49–53.

201. Hofer, A. Subjective response and attitudes toward antipsychotic drug therapy during the initial treatment period: a prospective follow-up study in patients with schizophrenia [Text] / A. Hofer, M.A. Rettenbacher, M. Edlinger, G. Kemmler, C.G. Widschwendter // *Acta Psychiatr Scand.* - 2007. - Vol. 116, № 5. - P. 354–361.

202. Hoffman, A.C. Abuse potential of non-nicotine tobacco smoke components: acetaldehyde, nor nicotine, cotinine, and anabasine [Text] / A.C. Hoffman, S.E. Evans // *Nicotine Tob Res.* - 2013. - Vol. 15, № 3. - P. 622–632.

203. Hogan, T. P. Subjective response to neuroleptics and outcome in schizophrenia : A re-examination comparing two measures [Text] / T. P. Hogan, A.G. Awad // *Psychol. Med.* - 1992. - Vol. 22, № 2. - P. 347–352.

204. Hogan, T.P. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: Reliability and discriminative validity [Text] / T.P. Hogan, A.G. Awad, R. Eastwood // *Psychol. Med.* - 1983. - Vol. 13, № 1. - P. 177–183.
205. Hogan, T.P. Early subjective response and prediction of outcome to neuroleptic drug therapy in schizophrenia [Text] / T.P. Hogan, A.G. Awad, R. Eastwood // *Can. J. Psychiatry.* - 1985. - Vol. 30. - P. 246–248.
206. Holtzman, S.G. Neural mechanisms of drug stimuli: experimental approaches [Text] / S.G. Holtzman, K.W. Locke // *Psychopharmacol Ser.* - 1988. - Vol. 4. - P. 138-153.
207. Horne, R. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness [Text] / R. Horne, J. Weinman // *J Psychosom Res.* - 1999. - Vol. 47, № 6. - P. 555–567.
208. Hou, C.L. Clozapine prescription and quality of life in Chinese patients with schizophrenia treated in primary care [Text] / C.L. Hou, M.Y. Cai, X.R. Ma, Y. Zang, F.J. Jia, Y.Q. Lin, H.F.K. Chiu, G.S. Ungvari, C.H. Ng // *Pharmacopsychiatry.* - 2015. - Vol. 48. - P. 200-204.
209. Huang, I.C. Does personality affect health-related quality of life? A systematic review [Text] / I. Chan Huang, J.L. Lee, P. Ketheeswaran, C.M. Jones, D.A. Revicki, A. W. Wu // *PLoS One.* - 2017. - Vol. 12, № 3. - P.0173806
210. Hunter, A.M. Cook changes in brain function (quantitative EEG cordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression [Text] / A.M. Hunter, A.F. Leuchter, M.L. Morgan // *Am J Psychiatry.* - 2006. - Vol.163, № 8. - P. 1426–1432.
211. Hunter, R. Using patient-reported outcomes in schizophrenia: the scottish schizophrenia outcomes study [Text] / R. Hunter, R. Cameron, J. Norrie // *Psychiatr Serv.* - 2009. - Vol. 60, № 2. - P. 240–245.
212. Huppert, J.D. The phobia, panic disorder, and obsessive-compulsive disorder [Text] / J.D. Huppert, L.T. Schultz, E.B. Foa, D.H. Barlow, J.R.T. Davidson, J.M. Gorman, M.K. Shear, H.B. Simpson, S.W. Woods // *J Nerv. Ment. Dis.* - 2004. - P. 1485–1487.

213. Hutchison, K.E. Personality factors moderate subjective and psychophysiological responses to d-amphetamine in humans [Text] / K.E. Hutchison, M.D. Wood, R. Swift // *Exp Clin Psychopharmacol.* - 1999. - Vol. 7, № 4. - P. 493–501.
214. Ibañez, A. Clinical effects of insular damage in humans [Text] / A. Ibañez, E. Gleichgerricht, F. Manes // *Brain Struct Funct.* - 2010. - Vol. 214, № 5–6. - P. 397–410.
215. Iidaka, T. Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study [Text] / T. Iidaka, A. Matsumoto, N. Ozaki, T. Suzuki, N. Iwata, Y. Yamamoto, T. Okada // *Brain Res.* - 2006. - Vol. 1125, № 1. - P. 85–93.
216. Jacobs, J.W. Screening for organic mental syndromes in the medically ill [Text] / J.W. Jacobs, M.R. Bernhard, F.S. Delgado // *Ann. Intern. Med.* - 1977. - Vol. 86. - P. 40–46.
217. Jaeger, J. The measurement of subjective experience in schizophrenia: the subjective deficit syndrome scale [Text] / J. Jaeger, I. Bitter, P. Czobor, J. Volavka // *Compr Psychiatry.* - 1990. - Vol. 31. - P. 216–226.
218. Jonsdottir, H. Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder [Text] / H. Jonsdottir, S. Opjordsmoen, A.B. Birkenaes, C. Simonsen, J.A. Engh, P.A. Ringen, A. Vaskinn, S. Friis, K. Sundet, O. A. Andreassen // *Acta Psychiatr. Scand.* - 2013. - Vol. 127. - P. 23–33.
219. Jonsson, E.G. Association between a promoter dopamine D2 receptor gene variant and the personality trait detachment [Text] / E.G. Jonsson, S. Cichon, P.J. Gustavsson, F. Grunhage, K. Forslund, M. Mattila-Evendén, G. Rylander, M. Asberg, L. Farde, P. Propping, M.M. Nothen // *Biol. Psychiatry.* - 2003. - Vol. 53. - P. 577–584.
220. Kam-Hansen, S. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks [Text] / S. Kam-Hansen, M. Jakubowski, J.M. Kelley, I. Kirsch, D.C. Hoaglin, T.J. Kaptchuk, R. Burstein // *Sci Transl Med.* - 2014. - Vol. 6, №218. - P.218ra5.
221. Kamei, K. Affective temperaments and psychotropic adherence [Text] / K. Kamei, T. Terao, Y. Katayama, N. Hoaki // *J. Affect. Disord.* - 2013. - Vol. 150, № 3. - P. 1142–1147.

222. Kampman, O. Attitudes towards neuroleptic treatment: reliability and validity of the attitudes towards neuroleptic treatment (ANT) questionnaire [Text] / O. Kampman, K. Lehtinen, V. Lassila, E. Leinonen, O. Poutanen // *Schizophr Res.* - 2000. - Vol. 45, № 3. - P. 223–234.
223. Kampman, O. Compliance in psychotic disorders academic dissertation: academic dissertation of psychiatry [Text] / O. Kampman. - Tampere, 2003. - 78 pp.
224. Kaneda, Y. The impact of prolactin elevation with antipsychotic medications on subjective quality of life in patients with schizophrenia [Text] / Y. Kaneda // *Clin Neuropharmacol.* - 2003. - Vol. 26, № 4. - P. 182- 184.
225. Kaplan, G.B. Differences in pharmacodynamics but not pharmacokinetics between subjects with panic disorder and healthy subjects after treatment with a single dose of alprazolam [Text] / G.B. Kaplan, D.J. Greenblatt, B.L. Ehrenberg, J.E. Goddard, J.S.Harmatz // *J Clin Psychopharmacol.* - 2000. - Vol. 20, № 3. - P. 338–346.
226. Kapur, S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia [Text] / S. Kapur, R. Zipursky, C. Jones, G. Remington // *Am J Psychiatry.* - 2000. - Vol. 157, № 4. - P. 514–520.
227. Karamatskos, E. Subjective well-being of patients with schizophrenia as a target of drug treatment [Text] / E. Karamatskos, C. Mulert, M. Lambert, D. Naber // *Curr. Pharm. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 13, № 8. - P. 1490–1499.
228. Karow, A. Association of subjective well-being, symptoms, and side effects with compliance after 12 months of treatment in schizophrenia [Text] / A. Karow, J. Czekalla, R.W. Dittmann, A. Schacht, T. Wagner, M. Lambert, // *J. Clin. Psychiatry.* - 2007. - Vol. 68, № 1. - P. 75–80.
229. Karow, A. The assessment of quality of life in clinical practice in patients with schizophrenia [Text] / A. Karow, L. Wittmann, D. Schöttle, I. Schäfer, M. Lambert // *Dialogues Clin Neurosci.* - 2014. - Vol. 16, № 2. - P. 185–195.
230. Karow, A. PANSS syndromes and quality of life in schizophrenia [Text] / A. Karow, S. Moritz, M. Lambert, S. Schoder // *Psychopathology.* - 2005. - Vol. 38, № 6. - P. 320- 326.

231. Karow, A. Remitted but still impaired? Symptomatic versus functional remission in patients with schizophrenia [Text] / A. Karow, S.Moritz, M.Lambert, D.Schöttle, D.Naber // *Eur Psychiatry*. - 2012. - Vol. 27, № 6. - P. 401- 405.
232. Karow, A. The dilemma of insight into illness in schizophrenia: self- and expert-rated insight and quality of life [Text] / A. Karow, F.G. Pajonk, J. Reimer, F. Hirdes, C. Osterwald, D. Naber, S. Moritz // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. - 2008. - Vol. 258, № 3. - P. 152- 159.
233. Karow, A. Insight and quality of life in schizophrenia: recent findings and treatment implications [Text] / A. Karow, F.G. Pajonk // *Curr Opin Psychiatry*. - 2006. - Vol. 19, № 6. - P. 637- 641.
234. Karthik, M.S. Attitudes towards antipsychotics among patients with schizophrenia on first- or second-generation medications [Text] / M.S. Karthik, N. Warikoo, S. Chakrabarti, S. Grover // *Indian J Psychol Med*. -2014. - Vol. 36, № 3. - P. 288–293.
235. Kasew, T. Attitude towards antipsychotic medications in patients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study at amanuel mental specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia [Text] / T.Kasew, D.Demilew, A.Birhanu, M.Wonde, B.Liyew, S.Shumet // *Schizophr Res Treat*. - 2019. - Vol. 2019. - P. 1-9.
236. Kelly, T. H. Clinical neuropharmacology of drugs of abuse: a comparison of drug-discrimination and subject-report measures [Text] / T. H. Kelly, W.W. Stoops, A.S. Perry, M.A. Prendergast, C.R. Rush // *Behav. Cogn. Neurosci. Rev*. - 2003. - Vol. 2, № 4. - P. 227–260.
237. Keltner, J.R. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study [Text] / J.R. Keltner, A. Furst, C. Fan, R.Redfern, B.Inglis // *J Neurosci*. - 2006. - Vol.26. - P. 4437–4443.
238. Kemp, R. Psychological predictors of insight and compliance in psychotic patients [Text] / R. Kemp, A. David // *Br. J. Psychiatry*. - 1996. - Vol. 169. - P. 444–450.
239. Kemp, A.H. Improving the prediction of treatment response in depression: Integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures [Text] / A.H. Kemp, E. Gordon, A.J. Rush, L.M. Williams // *CNS Spectrums*. - 2008. - № 12 (13). - C. 1066–1086.

240. Khan, A. Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders [Text] / A. Khan, R.L. Kolts, M.H. Rapaport, K.R. Krishnan, A.E. Brodhead // *Psychol Med.* - 2005. - Vol. 35. - P. 743–749.
241. Khan, A. The persistence of the placebo response in antidepressant clinical trials [Text] / A. Khan, N. Redding, W.A. Brown // *J Psychiatr Res.* - 2008. - Vol. 42. - P. 791–796.
242. Kim, J.H. The relationship between depressive symptoms and subjective well-being in newly admitted patients with schizophrenia [Text] / J.H. Kim, J.H. Ann, M.J. Kim // *Compr Psychiatry.* - 2010. - Vol. 51, № 2. - P. 165–170.
243. Kim, J.H. Association of adverse drug effects with subjective well-being in patients with schizophrenia receiving stable doses of risperidone [Text] / J.H. Kim, M.J. Kim // *Clin Neuropharmacol.* - 2009. - Vol. 32, № 5. - P. 250–253.
244. Kinon, B.J. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia [Text] / B.J. Kinon, L. Chen, H. Ascher-Svanum, V.L. Stauffer, S. Kollack-Walker, W. Zhou, S. Kapur, J.M. Kane // *Neuropsychopharmacology.* - 2010. - Vol. 35, № 2. - P. 581- 590.
245. Kirsch, I. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration [Text] / I. Kirsch, B.J. Deacon, T.B. Huedo-Medina, A. Scoboria, T.J. Moore // *PLoS Med.* - 2008. - Vol. 5, № 2. - P. 45.
246. Kirsch, I. The emperor's new drugs. An analysis of antidepressant medication data submitted to to the U.S. Food and Drug Administration [Text] / I. Kirsch, T. Moore, A. Scoboria // *Prev Treat.* - 2002. - Vol. 5. - P. 1–11.
247. Krummenacher, P. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia [Text] / P. Krummenacher, V. Candia, G. Folkers, M. Schedlowski, G. Schönbacher // *Pain.* - 2010. - Vol. 148. - P. 368–374.
248. Kuroda, N. Attitudes toward taking medication among outpatients with schizophrenia: cross-national comparison between Tokyo and Beijing [Text] / N. Kuroda, S. Sun, C.K. Lin, N. Morita, H. Kashiwase, F. Yang // *Env. Heal. Prev Med.* - 2008. - Vol. 13, № 5. - P. 288–295.
249. Lacro, J.P. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients

- with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature [Text] / J.P. Lacro, L.B. Dunn, C.R. Dolder, S.G. Leckband // *J Clin Psychiatry*. - 2002. - Vol. 63, № 10. - P. 892-909.
250. Lader, M. Neuroleptic-induced deficit syndrome: old problem, new challenge [Text] / M. Lader // *J Psychopharmacol*. - 1993. - Vol. 7, № 4. - P. 392-393.
251. Lakshmi, N.P. Role of dopamine in pleasure, reward and subjective responses to drugs. The neuropsychopharmacology of quality of life in schizophrenia [Text] / N.P. Lakshmi, A. Voruganti, A.G. Awad // *Quality of Life Impairment in Schizophrenia, Mood and Anxiety Disorders. New Perspectives on Research and Treatment* / M.S. Ritsner, A.G. Awad (eds.). - Netherlands: Springer Netherlands. - 2007. - P. 21–31.
252. Lambert, M. Subjective wellbeing under quetiapine treatment: effect of diagnosis, mood state, and anxiety [Text] / M. Lambert, D. Naber, A. Karow, C.G. Huber, J. Köhler, J. Heymann, B.G. Schimmelmann // *Schizophr Res*. - 2009. - Vol. 110, № 1–3. - P. 72–79.
253. Lambert, M. Subjective well-being and initial dysphoric reaction under antipsychotic drugs - concepts, measurement and clinical relevance [Text] / M. Lambert, B.G. Schimmelmann, A. Karow, D. Naber // *Pharmacopsychiatry*. - 2003. - Vol. 36, № 3. - P. 181–190.
254. Lambert, M. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence [Text] / M. Lambert, P. Conus, P. Eide, R. Mass, A. Karow, S. Moritz, D. Golks, D. Naber // *Eur. Psychiatry*. - 2004. - Vol. 19, № 7. - P. 415–422.
255. Lambert, M.T. Subjective well-being under neuroleptic treatment - relevant for the psychopharmacotherapy of schizophrenic patients? [Text] / M.T. Lambert, B.G. Schimmelmann, A. Karow, D. Naber // *Psychopharmacotherapie*. - 2002. - № 2. - P. 53–59.
256. Lambert, M. Early and delayed antipsychotic response and prediction of outcome in 528 severely impaired patients with schizophrenia treated with amisulpride [Text] / M.Lambert, B.G.Schimmelmann, D.Naber, F.X.Elch, H.Schulz, C.Huber // *Pharmacopsychiatry*. - 2009. - Vol.42. - C. 277 – 283.

257. Lambert, M. Current issues in schizophrenia: overview of patient acceptability, functioning capacity and quality of life [Text] / M.T. Lambert, D. Naber // *CNS Drugs*. - 2004. - Vol. 18, № 2. - P. 5- 43.
258. Lataster, J. Emotional experience and estimates of D2 receptor occupancy in psychotic patients treated with haloperidol, risperidone, or olanzapine: an experience sampling study [Text] / J. Lataster, J. van Os, L. de Haan, V. Thewissen, M. Bak, T. Lataster, M. Lardinois, P.A. Delespaul // *J Clin Psychiatry*. - 2011. - Vol. 72, № 10. - P. 1397–1404.
259. Lehmann, E. The dose-effect relationship of 0.5, 1.0 and 1.5 mg fluspirilene on anxious patients [Text] / E. Lehmann // *Neuropsychobiology*. - 1989. - Vol. 21, № 4. - P. 197–204.
260. Lelas, S. Using behavior to elucidate receptor mechanisms: a review of the discriminative stimulus effects of benzodiazepines [Text] / S. Lelas, R.D. Spealman, J.K. Rowlett // *Exp Clin Psychopharmacol*. - 2000. - Vol. 8, № 3. - P. 294–311.
261. Leucht, S. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials [Text] / S. Leucht, D. Arbter, R.R. Engel, W. Kissling, J.M. Davis // *Mol Psychiatry*. - 2009. - Vol. 14, № 4. - P. 429–447.
262. Leucht, S. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia [Text] / S. Leucht, R. Busch, W. Kissling, J.M. Kane // *J Clin Psychiatry*. - 2007. - Vol. 68, № 3. - P. 352–360.
263. Leuchter, A.F. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo [Text] / A.F. Leuchter, I.A. Cook, E.A. Witte, M. Morgan, M. Abrams // *Am. J. Psychiatry*. - 2002. - Vol. 159. - № 1. - P.122–129.
264. Lewander, T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome [Text] / T. Lewander // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. - 1994. - T. 380. - P. 8- 13.
265. Lewis, A. The psychopathology of insight [Text] / A. Lewis // *Br J Med Psychol*. - 1934. - Vol. 14. - P. 332-348.
266. Lieberman, J.A. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia [Text] / J.A. Lieberman, T.S. Stroup, J.P. McEvoy, M.S. Swartz, R.A.

Rosenheck, D.O. Perkins, R.S. Keefe, S.M. Davis, C.E. Davis, B.D. Lebowitz, J. Severe // *N Engl J Med.* - 2005. - Vol. 353, № 12. - P. 1209–1223.

267. Lincoln, T.M. The impact of negative treatment experiences on persistent refusal of antipsychotics [Text] / T.M. Lincoln, E. Jung, M. Wiesjahn, H. Wendt, T. Bock, B. Schlier // *Compr Psychiatry.* - 2016. - Vol. 70. - P. 165–173.

268. Lincoln, T.M. Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review [Text] / T.M. Lincoln, E. Lüllmann, W. Rief // *Schizophr Bull.* - 2007. - Vol. 33, № 6. - P. 1324–1342.

269. Lindström, E. Patient-rated versus clinician-rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of the UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS-Pat) [Text] / E. Lindström, T. Lewander, U. Malm, U.F. Malt, H. Lublin // *Nord J Psychiatry.* - 2001. - Vol. 55, № 44. - C. 5- 69.

270. Lindström, L.H. Long-term clinical and social outcome studies in schizophrenia in relation to the cognitive and emotional side effects of antipsychotic drugs [Text] / L.H. Lindström // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* - 1994. - Vol. 380. - P. 74- 76.

271. Lipkovich, I.A. Defining “good” and “poor” outcomes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A multidimensional data-driven approach [Text] / I.A. Lipkovich, W. Deberdt, J.G. Csernansky, P. Buckley, J. Peuskens, S. Kollack-Walker, M. Rotelli // *Psychiatry Res.* - 2009. - Vol. 170. - P. 161 – 167.

272. Liraud, F. Association between temperamental characteristics and medication adherence in subjects presenting with psychotic or mood disorders [Text] / F.Liraud, H.Verdoux // *Psychiatry Res.* - 2001. - Vol. 102, № 1. - P. 91–95.

273. Liraud, F. Which temperamental characteristics are associated with substance use in subjects with psychotic and mood disorders? [Text] / F.Liraud, H.Verdoux // *Psychiatry Res.* - 2000. - Vol. 93, № 1. - P. 63–72.

274. Llorca, P.M. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes [Text] / P.-M. Llorca // *Psychiatry Res.* - 2008. - Vol. 161. - P.235–247.

275. Löffler, W. Schizophrenic patients' subjective reasons for compliance and noncompliance with neuroleptic treatment [Text] / W.Löffler, R.Kilian, M.Toumi, M.C. Angermeyer // *Pharmacopsychiatry.* - 2003. - Vol. 36, № 3. - P. 105–112.

276. Louza Neto, M. R. Haloperidol plasma level after a test dose as predictor for the clinical response to treatment in acute schizophrenic patients [Text] / M. R. Louza Neto, F. Müller-Spahn, E. Rütger, J. Scherer // *Pharmacopsychiatry*. - 1988. - Vol. 21, №5. - P. 226–231.
277. Lovick, T.A. Pro-nociceptive action of cholecystokinin in the periaqueductal grey: a role in neuropathic and anxiety-induced hyperalgesic states [Text] / T.A. Lovick // *Neurosci Biobehav Rev*. - 2008. - Vol. 32. - P. 852–862.
278. Lui, F. Neural bases of conditioned placebo analgesia [Text] / F. Lui, L. Colloca, D. Duzzi, D. Anchisi, F. Benedetti, C.A. Porro // *Pain*. - 2010. - Vol. 151. - P. 816–824.
279. Lysaker, P.H. Insight in schizophrenia spectrum disorders: relationship with behavior, mood and perceived quality of life, underlying causes and emerging treatments [Text] / P.H. Lysaker, M.L. Pattison, B.L. Leonhardt, S. Phelps // *World Psychiatry*. - 2018. - Vol. 17, № 1. - P. 12- 23.
280. Mahadun, P.N. Insight and treatment attitude in schizophrenia: Comparison of patients on depot and atypical antipsychotics [Text] / P.N. Mahadun, M. Marshall // *Psychiatr. Bull*. - 2008. - Vol. 32, № 3. - P. 53–56.
281. Marder, S.R. Facilitating compliance with antipsychotic medication [Text] / S.R. Marder // *J Clin Psychiatry*. - 1998. - Vol. 59, № 3. - P. 21- 25.
282. Mattila, T. The impact of second generation antipsychotics on insight in schizophrenia: results from 14 randomized, placebo controlled trials [Text] / T. Mattila, M.Koeter, T. Wohlfarth, J. Storosum, W. van den Brink, E. Derks, H. Leufkens, D. Denys // *Eur Neuropsychopharmacol*. - 2017. - Vol. 27. - P. 82-86.
283. Mauriño, J. Impact of depressive symptoms on subjective well-being: the importance of patient-reported outcomes in schizophrenia [Text] / J. Mauriño, J. Sanjúan, J.M. Haro, T. Díez // *Patient Prefer Adherence*. - 2011. - Vol. 5. - C. 471–474.
284. May, P. R. A. Chlorpromazine levels and the outcome of treatment in schizophrenic patients [Text] / P.R.May, T. Van Putten, D.J.Jenden, C.Yale, W.J.Dixon // *Arch. Gen. Psychiatry*. - 1981. - Vol. 38, № 2. - P. 202–207.
285. May, P. R. A. Predicting outcome of antipsychotic drug treatment from early response [Text] / P. R. A. May, T.Van Putten, C.Yale // *Am. J. Psychiatry*. - 1980. - Vol.

137, № 9. - P. 1088–1089.

286. May, P. R. A. Prognosis in schizophrenia: individual differences in psychological response to a test dose of antipsychotic drug and their relationship to blood and saliva levels and treatment outcome [Text] / P.R. May, T.Van Putten, D.J. Jenden, C. Yale, W.J.Dixon // *Compr Psychiatry*. - 1981. - Vol. 22, № 2. - P. 147–152.

287. May, P. R. A. Predicting individual responses to drug treatment in schizophrenia: a test dose model [Text] / P.R. May, T. Van Putten, C. Yale, P. Potepan, D.J. Jenden, M.D. Fairchild, M.J. Goldstein W. J. Dixon // *J Nerv. Ment. Dis.* - 1976. - T. 162, № 3. - C. 177–183.

288. Mayberg, H.S. The functional neuroanatomy of the placebo effect [Text] / H.S. Mayberg, J.A. Silva, S.K. Brannan, J.L. Tekell, R.K. Mahurin, S. McGinnis, P.A. Jerabek // *Am J Psychiatry*. - 2002. - Vol. 159, № 5. - P. 728- 737.

289. McCabe, R. The therapeutic relationship and adherence to antipsychotic medication in schizophrenia [Text] / R. McCabe, J. Bullenkamp, L. Hansson, C. Lauber, R. Martinez-Leal, W. Rössler, H.J. Salize, B. Svensson, F. Torres-Gonzalez, R.van den Brink, D. Wiersma, S. Priebe // *PLoS One*. - 2012. - T. 7, № 4. - P.e36080.

290. McCabe, R. Patient-reported outcomes in schizophrenia [Text] / R.McCabe, M.Saidi, S.Priebe // *Br J Psychiatry*. - 2007. - Vol. 50. - P. 21–28.

291. McLean, C.P. Gender differences in anxiety disorders: Prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness [Text] / C.P.McLean, A.Asnaani, B.T.Litz, S.G.Hofmann // *J. Psychiatr. Res.* - 2011. - Vol. 45, № 8. - P. 1027–1035.

292. Medina, E. Short-term clinical stability and lack of insight are associated with a negative attitude towards antipsychotic treatment at discharge in patients with schizophrenia and bipolar disorder [Text] / E.Medina, J.Salvà, R.Ampudia, J.Maurino, J.Larumbe // *Patient Prefer Adherence*. - 2012. - № 6. - P. 623–629.

293. Metlina, M.V. Subjective assessment of single doses of anxiolytics: correlation with personal characteristics and structure of psychopathology in anxiety disorders [Text] / M. V. Metlina, O.A. Dorofeeva, T.V. Kovalenok, A.A. Chepelyuk, N.I. Bogdanova, G.G. Neznamov // *European Psychiatry. Abstracts of 26th European Congress of*

Psychiatry. - 2018. - Vol.48. - S.674.

294. Miller, M.D. Measurement of subjective phenomenon in primary care research: the visual analogue scale [Text] / M.D. Miller, D.G. Ferris // *Fam Pr. J.* - 1993. - Vol. 13. - P. 15- 24.

295. Mizrahi, R. The relationship between subjective well-being and dopamine D2 receptors in patients treated with dopamine partial agonist and full antagonist antipsychotics [Text] / R. Mizrahi, D. Mamo, P. Rusjan, A. Graff, S. Houle // *Int J Neuropsychopharmacol.* - 2009. - T. 12, № 5. - P. 715–721.

296. Mohamed, S. Cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia [Text] / S. Mohame, R. Rosenheck, J. McEvoy, M. Swartz, S. Stroup // *Schizophr Bull.* - 2009. - Vol. 35, № 2. - P. 336–346.

297. Mojtabai, R. The Patient Assessment Questionnaire: Initial validation of a measure of treatment effectiveness for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder [Text] / R. Mojtabai, P.K. Corey-Lisle, E. Hak-Sing Ip, I. Kopeykina, S. Haeri, L.J. Cohen, S. Shumaker // *Psychiatry Res.* - 2012. - Vol.200, №2–3. - P. 857–866.

298. Möller, H.J. Outcome criteria in antidepressant drug trials: self-rating versus observer-rating scales [Text] / H.J. Möller // *Pharmacopsychiatry.* - 1991. - Vol. 24, № 3. - P. 71- 75.

299. Moncrief, J. The subjective experience of taking antipsychotic medication: a content analysis of internet data [Text] / J. Moncrief // *Acta Psychiatr. Scand.* - 2009. - Vol.120, № 2. - P.102–111.

300. Mora, M.S. Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials [Text] / M.S. Mora, Y. Nestoriuc, W. Rief // *Philos Trans R Soc L. B Biol Sci.* - 2011. - Vol. 366. - P. 1879–1888.

301. Moran, K. Better quality of life in patients offered financial incentives for taking anti-psychotic medication: Linked to improved adherence or more money? [Text] / K.Moran, S.Priebe // *Qual. Life Res.* - 2016. - Vol. 25, № 8. - C. 1897–1902.

302. Mori, T. Discriminative stimulus effects of hallucinogenic drugs: a possible relation to reinforcing and aversive effects [Text] / T. Mori, K. Yoshizawa, M. Shibasaki,

- T. Suzuki // *J Pharmacol Sci.* - 2012. - Vol.120, № 2. - P. 70–76.
303. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence [Text] / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Med Care.* - 1986. - Vol. 24. - P. 67–74.
304. Moritz, S. Nonadherence to antipsychotics: the role of positive attitudes towards positive symptoms [Text] / S. Moritz, A. Hünsche, T.M. Lincoln // *Eur Neuropsychopharmacol.* - 2014. - Vol. 24, № 11. - P. 1745–1752.
305. Moritz, S. Cure or curse? Ambivalent attitudes towards neuroleptic medication in schizophrenia and non-schizophrenia patients [Text] / S. Moritz, M.J. Peters, A. Karow, A. Deljkovic, P. Tonn, D. Naber // *Ment Illn.* - 2009. - Vol. 1, № 1. - P.e2.
306. Moritz, S. Relationship between neuroleptic dosage and subjective cognitive dysfunction in schizophrenic patients treated with either conventional or atypical neuroleptic medication [Text] / S. Moritz, T.S. Woodward, M. Krausz, D. Naber // *Int Clin Psychopharmacol.* - 2002. - Vol. 17, № 1. - P. 41–44.
307. Morton, D.L. Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism [Text] / D.L. Morton, A. Watson, W. El-Deredy, A.K.P. Jones // *Pain.* - 2009. - Vol. 146, № 1–2. - P. 194–198.
308. Munafò, M.R. Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data [Text] / M.R. Munafò, B. Yalcin, S.A. Willis-Owen // *Biol Psychiatry.* - 2008. - Vol.63, № 2. - P. 197–206.
309. Murawiec, S. Correlation between early subjective response to antipsychotics and the number of hospitalizations and hospitalization days in a period of 10-11 years in schizophrenia patients [Text] / S. Murawiec, N.N. Boutros // *Neuropsychobiology.* - 2012. - Vol. 66, № 2. - P. 120–125.
310. Murray, D. Mechanisms and therapeutic implications of the placebo effect in neurological and psychiatric conditions [Text] / D. Murray, A.J. Stoessl // *Pharmacol Ther.* - 2013. - Vol. 140. - P. 306–318.
311. Mutsatsa, S.H. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study [Text] / S.H. Mutsatsa, E.M. Joyce, S.B. Hutton, E. Webb, H. Gibbins, S. Paul, T.R.E. Barnes // *Acta Psychiatr Scand.* - 2003. - Vol.108, №

6. - P. 439- 446.

312. Naber, D. Predicting a «combined treatment outcome» in chronic schizophrenia: the role of demographics, symptomatology, functioning and subjective well-being [Text] / D.Naber, S.Kollack-Walker, J.Chen, V.L.Stauffer, B.J.Kinon, M.Case, H.Ascher-Svanum, S.Kapur // *Pharmacopsychiatry*. - 2013. - Vol. 46, № 3. - P. 114–119.

313. Naber, D. Should we listen and talk more to our patients? [Text] / D.Naber, M.Lambert // *World Psychiatry*. - 2013. - Vol. 12, № 3. - P. 237–238.

314. Naber, D. Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs [Text] / D. Naber, S. Moritz, M. Lambert, F.G. Pajonk, R. Holzbach, R. Mass // *Schizophr Res*. - 2001. - Vol. 50, № 1–2. - P.79–88.

315. Naber, D. Subjective effects of neuroleptics predict compliance [Text] / D.Naber, A.Walther, T.Kircher, D.Hayek // *Prediction of neuroleptic treatment outcome in schizophrenia. Concepts and methods*. W. Gaebel, A.G.Awad (eds). - Wien: Springer - Verlag Wien, 1994. - P. 85–98.

316. Naber, D. A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables [Text] / D. Naber // *Int Clin Psychopharmacol*. - 1995. - Vol. 10, № 3. - P. 133–138.

317. Naber, D. Subjective effects of antipsychotic treatment [Text] / D. Naber // *Acta Psychiatr Scand*. - 2005. - Vol. 111, № 2. - P. 81–83.

318. Naber, D. Subjective effects of antipsychotic drugs and their relevance for compliance and remission [Text] / D. Naber // *Epidemiol. Psychiatr. Soc*. - 2008. - Vol. 17, № 3. - P. 174–176.

319. Naber, D. Good tolerability equals good results: the patient's perspective [Text] / D. Naber, A. Karow // *Eur. Neuropsychopharmacol*. - 2001. - Vol. 11, № 4. - P. 391–396.

320. Naqvi, N.H. The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making [Text] / N.H. Naqvi, A. Bechara // *Brain Struct Funct*. - 2010. - Vol. 214, № 5–6. - P. 435–450.

321. Nes, R.B. Subjective well-being: genetic and environmental contributions to stability and change [Text] / R.B. Nes, E. Røysamb, K. Tambs, J. Harris // *Psychol Med*.

2006. - Vol. 36, № 7. - P. 1033–1042.

322. Nestoriuc, Y. Prediction of nonspecific side effects in rheumatoid arthritis patients by beliefs about medicines [Text] / Y.Nestoriuc, E.J.Orav, M.H.Liang, R.Horne // *Arthritis Care Res.* - 2010. - Vol. 62. - C. 791–799.

323. Neznamov, G.G. Individual variability in the effects of single dose tranquillisers in neurotic patients: clinical, encephalographic and prognostic aspects [Text] / G.G. Neznamov, V.K. Bochkarev, S.B.Seredenin // *Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs*, S.B. Seredenin V. Longo, G. Gaviraghi (ed.). - Edinburgh: Graffham, 1994. - P.151-159.

324. Nielsen, E.B. Central nervous system stimulants: neuropharmacological mechanisms [Text] / E.B. Nielsen, J. Scheel-Krüger // *Psychopharmacol Ser.* - 1988. - Vol.4. - P. 57- 72.

325. Nosé, M.. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review [Text] / M. Nosé, C. Barbui, M. Tansella // *Psychol Med.* - 2003. - Vol. 33, № 7. - P. 1149- 1160.

326. Oliveira, I.R. Review of the efficacy of placebo in comparative clinical trials between typical and atypical antipsychotics [Text] / I.R. Oliveira, P.M. Nunes, D.M. Coutinho, E. P. Sena // *Braz J Psychiatry.* - 2009. - Vol. 31, № 1. - P. 52–56.

327. Oliveto, A.H. Caffeine drug discrimination in humans: acquisition, specificity and correlation with self-reports [Text] / A.H. Oliveto, W.K. Bickel, J.R. Hughes, P.J. Shea, S.T. Higgins // *J Pharmacol Exp Ther.* - 1992. - Vol. 261, № 3. - P. 885–894.

328. Osatuke, K. Insight in schizophrenia: A review of etiological models and supporting research [Text] / K. Osatuke, J. Ciesla, J.W. Kasckow, S. Zisook // *Compr Psychiatry.* - 2008. - Vol. 49, № 1. - P. 70–77.

329. Paulus, M.P. Interoception and drug addiction [Text] / M.P. Paulus, J.L. Stewart // *Neuropharmacology.* - 2014. - Vol.76. - P. 342–350.

330. Peciña, M. Association between placebo-activated neural systems and antidepressant responses neurochemistry of placebo effects in major depression [Text] / M. Peciña, A.S.B. Bohnert, M. Sikora, E.T. Avery, S.A. Langenecker, B.J. Mickey, J.K. Zubieta // *JAMA Psychiatry.* - 2015. - Vol. 72, № 11. - P. 1087–1094.

331. Peciña, M. Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates [Text] / M. Peciña, H. Azhar, T.M. Love, T. Lu, B.L. Fredrickson, C.S. Stohler // *Neuropsychopharmacology*. - 2013. - Vol. 38, № 4. - P. 639– 646.
332. Peciña, M. Role of  $\mu$ -opioid system in the formation of memory of placebo responses [Text] / M. Peciña, C.S. Stohler, J.-K. Zubieta // *Mol Psychiatry*. - 2013. - Vol. 18, № 2. - P. 135–137.
333. Pecknold, J.C. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects [Text] / J.C. Pecknold, R.P. Swinson, K. Kuch C.P. Lewis // *Arch Gen Psychiatry*. - 1988. - Vol. 45, № 5. - P. 429- 436.
334. Peet, M. The effect of level of depression on the use of visual analogue scales by normal volunteers [Text] / M. Peet, S. Ellis, R. Yates // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 1981. - Vol. 12, № 2. - P. 171–178.
335. Perkins, D.O. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study [Text] / D.O. Perkins, H. Gu, P.J. Weiden, J.P. Mcevoy, R.M. Hamer, J. A. Lieberman // *J. Clin. Psychiatry*. - 2008. - Vol. 69, № 1.- P. 106– 113.
336. Petrovic, P. Placebo in emotional processing-induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network [Text] / P. Petrovic, T. Dietrich, P. Fransson, J. Andersson, K. Carlsson // *Neuron*. - 2005. - Vol. 45, № 6. - P. 957- 969.
337. Pi, E. Subjective neuroleptic response and treatment outcome under open and double-blind conditions--a preliminary report [Text] / E. Pi, J. Sramek, T. Johnson, J. Herrera, C. Heh, J. Costa, N. Cutler // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. - 1990. - Vol. 14, № 6. - P. 921– 928.
338. Piercy, M. A. Placebo Response in Anxiety Disorders [Text] / M.A. Piercy, J.J. Sramek, N.M. Kurtz, N.R. Cutler // *Ann Pharmacother*. - 1996. - Vol. 30, № 9. - P. 1013– 1019.
339. Pijnenborg, G.H. Differential effects of antipsychotic drugs on insight in first episode schizophrenia: data from the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) [Text] / G.H. Pijnenborg, M.E. Timmerman, E.M. Derks, W.W.

Fleischhacker, R.S. Kahn, A. Aleman // *Eur Neuropsychopharmacol.* - 2015. - Vol. 25. - P. 808-816.

340. Plavén-Sigraý, P. Dopamine D1 receptor availability is related to social behavior: a positron emission tomography study [Text] / P. Plavén-Sigraý, P. Gustavsson, L. Farde, J. Borg, P. Stenkrona, L. Nyberg, L. Bäckman // *Neuroimage.* - 2014. - Vol.102, № 2. - P. 590–595.

341. Plavén-Sigraý, P. Is dopamine D1 receptor availability related to social behavior? A positron emission tomography replication study [Text] / P.Plavén-Sigraý, G.J. Matheson, P. Gustavsson, P. Stenkrona, C. Halldin, L. Farde // *PLoS One.* - 2018. - Vol. 13, № 3. - P.0193770.

342. Pollatos, O. Differential effects of anxiety and depression on interoceptive accuracy [Text] / O. Pollatos, E. Traut-Mattausch, R. Schandry // *Depress Anxiety.* - 2009.- Vol. 26, № 2. - P. 167- 173.

343. Pollo, A. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance [Text] / A. Pollo, M. Amanzio, A. Arslanian, C. Casadio, G. Maggi, F. Benedetti // *Pain.* - 2001. - Vol. 93. - P. 77–84.

344. Porter, J.H. Drug Discrimination: Historical Origins, Important Concepts, and Principles [Text] / J.H. Porter, A.J. Prus, D.A. Overton // *Curr Top Behav Neurosci.* - 2018. - Vol. 39. - P. 3–26.

345. Porter, J.H. Discriminative stimulus properties of atypical and typical antipsychotic drugs: a review of preclinical studies [Text] / J.H. Porter, A.J. Prus // *Psychopharmacol. (Berl).* - 2009. - Vol. 203, № 2. - P. 279–294.

346. Price, D.D. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought [Text] / D.D. Price, D.G. Finniss, F. Benedetti // *Annu Rev Psychol.* - 2008.- Vol. 59. - P. 565–590.

347. Priebe, S. Initial response to active drug and placebo predicts outcome of antidepressant treatment [Text] / S. Priebe, M. Bröker // *Eur. Psychiatry.* - 1997. - Vol. 12, № 1. - P. 28–33.

348. Priebe, S. Early subjective reactions predicting the outcome of hospital treatment in depressive patients [Text] / S. Priebe // *Acta Psychiatr. Scand.* - 1987. - Vol. 76. - P.

134–138.

349. Prus, A.J. The discriminative stimulus properties of drugs used to treat depression and anxiety [Text] / A.J. Prus, J.H. Porter // The behavioral neuroscience of drug discrimination. Current topics in behavioral neurosciences, J.H. Porter, A.J. Prus (eds). - Chem: Springer Nature Switzerland AG, 2016. - Vol 39. - P. 213–241.

350. Putzhammer, A. Correlation of subjective well-being in schizophrenic patients with gait parameters, expert-rated motor disturbances, and psychopathological status [Text] / A. Putzhammer, M. Perfahl, L. Pfeiff // Pharmacopsychiatry. - 2005. - Vol. 38, № 3. - P. 132- 138.

351. Quitkin, F. M. Placebos, drug effects, and study design: a clinician's guide [Text] / F.M. Quitkin // Am J Psychiatry. - 1999. - Vol. 156, № 6. - P. 829–836.

352. Rabinovitch, M. Early predictors of nonadherence to antipsychotic therapy in first-episode psychosis [Text] / M. Rabinovitch, L. Bechard-Evans, N. Schmitz, R. Joober, A. Malla // Can. J. Psychiatry. - 2009. - Vol. 54. - P. 28–35.

353. Rasmussen, S.A. Does early antipsychotic response predict long-term treatment outcome? [Text] / S.A. Rasmussen, P.I. Rosebush, M.F. Mazurek // Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. - 2017. - Vol. 32, № 3. - P.2633.

354. Reynolds, A.R. Relationship between drug discrimination and ratings of subjective effects: implications for assessing and understanding the abuse potential of D-amphetamine in humans [Text] / A.R. Reynolds, B.L. Bolin, W.W. Stoops, C.R. Rush // Behav Pharmacol. - 2013. - Vol. 24, № 5–6. - P. 523–532.

355. Rief, W. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials [Text] / W. Rief, Y. Nestoriuc, S. Weiss, E. Welzel, A.J. Barsky // J Affect Disord. - 2009. - Vol.118, № 1–3. - P. 1- 8.

356. Ritsner, M. Quality of life outcomes of risperidone, olanzapine, and typical antipsychotics among schizophrenia patients treated in routine clinical practice: a naturalistic comparative study [Text] / M. Ritsner, A. Gibel, G. Perelroyzen, R. Kurs, M. Jabarin, Y. Ratner // J Clin Psychopharmacol. - 2004. - Vol. 24, № 6. - P.582–591.

357. Ritsner, M. Predictors of quality of life in major psychoses: a naturalistic follow-up study [Text] / M. Ritsner, R. Kurs, A. Gibel, S. Hirschmann, E. Shinkarenko, Y. Ratner

// J Clin Psychiatry. - 2003. - Vol. 64, № 3. - P.308-315.

358. Ritsner, M. Differences in quality of life domains and psychopathologic and psychosocial factors in psychiatric patients [Text] / M. Ritsner, I. Modai, J. Endicott, O. Rivkin, Y. Nechamkin, P. Barak, V. Goldin, A. Ponizovsky // J Clin Psychiatry. - 2000. - Vol. 61, № 11. - P. 880- 890.

359. Ritsner, M. The impact of side-effects of antipsychotic agents on life satisfaction of schizophrenia patients: a naturalistic study [Text] / M. Ritsner, A.Ponizovsky, J.Endicott, Y.Nechamkin, B.Rauchverger, H.Silver // Eur Neuropsychopharmacol. - 2002. - Vol. 12, № 1. - P. 31–38.

360. Ritsner, Satisfaction With Quality of Life Varies With Temperament Types of Patients With Schizophrenia [Text] / M.Ritsner, H.Farkas, A.Gibel // J Nerv. Ment. Dis. - 2003. - Vol. 191, № 10. - P. 668–674.

361. Rocca, P. Correlations of attitudes toward antipsychotic drugs with insight and objective psychopathology in schizophrenia [Text] / P. Rocca, B. Crivelli, F. Marino, T. Mongini, F. Portaleone, F. Bogetto // Compr. Psychiatry. - 2008. - Vol. 49, № 2. - P. 170–176.

362. Rofail, D. The development and internal consistency of the satisfaction with Antipsychotic Medication Scale [Text] / D. Rofail, R. Gray, K. Gournay // Psychol Med. - 2005. - Vol. 35, № 7. - P. 1063–1072.

363. Rossi, A. Subjective experience and subjective response to neuroleptics in schizophrenia [Text] / A. Rossi, L. Arduini, P. Stratta, S. Pallanti // Compr. Psychiatry. - 2000. - Vol. 41, № 6. - P. 446–449.

364. Røysamb, E. Genetics, personality and wellbeing. A twin study of traits, facets and life satisfaction [Text] / E. Røysamb, R.B. Nes, N.O. Czajkowski, O. Vassend // Sci Rep. - 2018. - Vol. 18, № 1. - P.12298.

365. Ruggeri, M. Subjective and objective dimensions of quality of life in psychiatric patients: a factor analytical approach: The south Verona outcome project 4 [Text] / M. Ruggeri, G. Bisoffi, L. Fontecedro, R. Warner // Br J Psychiatry. - 2001. - Vol. 178, № 3. - P. 268–275.

366. Salamone, J.D. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical

and conceptual problems with the anhedonia hypothesis [Text] / J.D. Salamone, M.S. Cousins, B.J. Snyder // *Neurosci Biobehav Rev.* - 1997. - Vol. 21. - P. 341–359.

367. Salamone J.D. The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation [Text] / J.D. Salamone // *Behav Brain Res.* - 1994. - Vol. 61, №2. - P. 117–133.

368. Samara, M.T. Early Improvement As a Predictor of Later Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Diagnostic Test Review [Text] / M.T. Samara, C. Leucht, M.M. Leeflang, I.G. Anghelescu, Y.C. Chung, B. Crespo-Facorro, H. Elkis, K. Hatta, I. Giegling, J.M. Kane, M. Kayo, M. Lambert, et.al. // *Am J Psychiatry.* - 2015. - Vol. 127,- № 7. - P. 617–629.

369. Schedlowski, M. Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: Implications for clinical trials and clinical practice [Text] / M. Schedlowski, P. Enck, W. Rief, U. Bingel // *Pharmacol. Rev.* - 2015. - Vol. 67, № 3. - P. 697–730.

370. Schennach-Wolff, R. Quality of life and subjective well-being in schizophrenia and 738, schizophrenia spectrum disorders: valid predictors of symptomatic response and remission? [Text] / R. Schennach-Wolff, M. Jäger, M. Obermeier, M. Schmauss, G. Laux, H. Pfeiffer, D. Naber, L.G. Schmidt, W. Gaebel, J. Klosterkötter, I. Heuser, et.al. // *World J Biol Psychiatry.* - 2010, № 11. - P. 729 –738.

371. Schimmelmann, B. G. Die initial dysphorische reaktion (IDR) auf die ersteinnahme von neuroleptika [Text] / B.G. Schimmelmann, M. Schacht, C. Perro, M. Lambert // *Nervenarzt.* - 2004. - Vol. 75, № 1. - P. 36–43.

372. Schmidt, L. Mind matters: placebo enhances reward learning in Parkinson's disease [Text] / L. Schmidt, E.K. Braun, T.D. Wager, D. Shohamy // *Nat Neurosci.* - 2014. - Vol. 17. - P.1793–1797.

373. Schroeder, K. Subjective well-being, but not subjective mental functioning shows positive associations with neuropsychological performance in schizophrenia-spectrum disorders [Text] / K. Schroeder, C.G. Huber, L. Jelinek, S. Moritz // *Compr. Psychiatry.* - 2013. - Vol. 54, № 7. - P. 824–830.

374. Schultz, W. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward [Text] / W. Schultz, P. Apicella, E. Scarnati // *J Neurosci.* - 1992. - Vol. 12, №

12. - P. 4595- 4610.

375. Schuster, C.R. Relationship between the discriminative stimulus properties and subjective effects of drugs [Text] / C.R. Schuster, C.E. Johanson // *Psychopharmacol Ser.* - 1988. - Vol. 4. - P. 161- 175.

376. Schweinhardt, P. The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response [Text] / P. Schweinhardt, D.A. Seminowicz, E. Jaeger, G.H. Duncan // *J Neurosci.* - 2009. - Vol. 29, № 15. - P. 4882–4887.

377. Scott, D.J. Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects [Text] / D.J. Scott, C.S. Stohler, C.M. Egnatuk, H. Wang, R.A. Koeppe // *Neuron.* - 2007. - Vol. 55. - P. 325–336.

378. Scott, D.J. Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors [Text] / D.J. Scott, M. Pope // *J Clin Psychiatry.* - 2002. - Vol. 63, № 5. - P. 384–390.

379. Semahegn, A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Semahegn, K. Torpey, A. Manu, N. Assefa, G. Tesfaye // *Syst Rev.* - 2020. - Vol. 9, № 1. - P. 17.

380. Sendt, K.-V. A Systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum [Text] / K.-V. Sendt, D.K. Tracy, S. Bhattacharyya // *Disord. Psychiatry Res.* - 2015. - Vol. 225, № 1–2. - P. 14–30.

381. Serra-Blasco, M. Discrepancy between objective and subjective cognition in major depressive disorder [Text] / M. Serra-Blasco, I.J. Torres, M. Vicent-Gil, X. Goldberg, G. Navarra-Ventura, E. Aguilar, E. Via, M.J. Portella, I. Figuerero, D. Palao, R.W. Lam, N. Cardoner // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 2019. - Vol. 29, № 1. - P. 46–56.

382. Singh, M. M. Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia and its prognostic significance [Text] / M. M.Singh // *Dis. Nerv. Syst.* - 1976. - Vol. 37. - P. 191–196.

383. Singh, M.M. Dysphoric Response to Neuroleptic Treatment in Schizophrenia: Its Relationship to Autonomic Arousal and Prognosis [Text] / M.M. Singh, S.R. Kay // *Biol Psychiatry.* - 1979. - Vol. 14, № 2. - P. 277–294.

384. Sprangers, M.A. Which patient will feel down, which will be happy? The need to study the genetic disposition of emotional states [Text] / M.A. Sprangers, M. Bartels, R. Veenhoven, F. Baas, N.G. Martin, M. Mosing, B. Movsas, M.E. Ropka, G. Shinozaki // *Qual Life Res.* - 2010. - Vol. 19, № 10. - P. 1429–1437.
385. Stam, D. Gray matter volume of a region in the thalamic pulvinar is specifically associated with novelty seeking [Text] / D.Stam, Y.A.Huang, J.V. den Stock // *Front Psychol.* - 2018. - Vol. 9. - P. 203.
386. Stein, D.J. Which factors predict placebo response in anxiety disorders and major depression? An analysis of placebo-controlled studies of escitalopram [Text] / D.J. Stein, D.S. Baldwin, O.T. Dolberg, N. Despiegel // *J Clin Psychiatry.* - 2006. - Vol.67. - P. 1741–1746.
387. Strejilevich, S.A. Subjective response to antipsychotics in bipolar disorders: A review of a neglected area [Text] / S.A. Strejilevich, S. Camino, P. Caravotta, M. Valerio, A. Godoy, C. Gordon // *Eur Psychiatry.* - 2019. - Vol. 62. - P. 45–49.
388. Syunyakov, T. Psychotropic effects profiles of benzodiazepines and atypical anxiolytics in the treatment of uncomplicated generalized anxiety disorder [Text] / T. Syunyakov, S. Syunyakov, E. Teleshova, O. Dorofeeva, M. Metlina, N. Bogdanova, G. Neznamov // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* – 2014. - Vol.17. - p.130-131.
389. Takeuchi, H. Estimated dopamine D2 receptor occupancy from plasma concentrations of atypical antipsychotics and subjective experience/drug attitude in schizophrenia: an analysis of the CATIE data [Text] / H. Takeuchi, T. Suzuki, R.R. Bies, G. Remington, D.C. Mamo, B.G. Pollock, M. Mimura // *Schizophr Res.* - 2013. - Vol. 150,- № 2–3. - P. 373–379.
390. Tham, X. C. Factors Affecting Medication Adherence Among Adults with Schizophrenia: A Literature Review [Text] / X. C. Tham, H. Xie, C.M.L. Chng, X.Y. Seah, V. Lopez, P. Klainin-Yobas // *Arch. Psychiatr. Nurs.*- 2016. - Vol. 30, № 6. - P. 797–809.
391. Thompson, K. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses [Text] / K.Thompson, J.Kulkarni, A.A.Sergejew //

Schizophr. Res. - 2000. - Vol. 42, № 3. - P. 241–247.

392. Van der Does, A.J.W. Heartbeat perception in panic disorder: a reanalysis [Text] / A.J.W.Van der Does, M.M.Antony, A.Ehlers, A.J.Barsky // Behav Res Ther. - 2000. - Vol. 38, № 1. - P. 47–62.

393. Van Putten, T. Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy: The consumer has a point [Text] / T.Van Putten, P. R. A. May // Arch. Gen. Psychiatry. - 1978. - Vol. 35, № 4. - P. 477–480.

394. Van Putten, T. Subjective response to antipsychotic drugs [Text] / T. Van Putten, P.R.A. May, S. Marder, L.A. Wittmann // Arch. Gen. Psychiatry. - 1981. - Vol. 38, № 2. - P. 187–190.

395. Van Putten, T. Plasma and saliva levels of chlorpromazine and subjective response [Text] / T.Van Putten, P.R.A. May, D.J.Jenden , A.K.Cho // Am J Psychiatry. - 1980. - Vol. 137, № 10. - P. 1241–1242.

396. Van Putten, T. Subjective responses to thiothixene and chlorpromazine [Text] / T. Van Putten, P.R.A. May, S.Marder // Psychopharmacol Bull. - 1980. - Vol. 16, № 3. - P. 36–38.

397. Van Putten, T. Response to antipsychotic medication: The doctor's and the consumer's view [Text] / T.Van Putten, P. R. A.May, S.R.Marder // Am. J. Psychiatry. - 1984. - Vol. 141, № 1. - P. 16–19.

398. Vassileva, I.V. Attitudes toward antipsychotic medication, insight and psychopathology in outpatients with schizophrenia [Text] / I.V.Vassileva, V.K.Milanova // Folia Med (Plovdiv). - 2012. - Vol. 54, № 4. - P. 62- 68.

399. Velligan, D.I. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness [Text] / D.I. Velligan, M. Sajatovic, A. Hatch, P. Kramata // Patient Prefer Adherence. - 2017. - Vol. 11. - P. 449–468.

400. Velligan, D.I. Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines [Text] / D.I. Velligan, P.J. Weiden, M. Sajatovic, J. Scott, D. Carpenter, R. Ross, J.P. Docherty // J Psychiatr Pr. - 2010. - Vol.16, № 5. - P. 306- 324.

401. Veselinović, T. Dopamine D2 receptor occupancy estimated from plasma concentrations of four different antipsychotics and the subjective experience of physical and mental well-being in schizophrenia: results from the randomized NeSSy trial [Text] / T. Veselinović, M. Scharpenberg, M. Heinze, J. Cordes, B. Mühlbauer, G. Juckel, E. Rüther, et.al. // *J Clin. Psychopharmacol.* - 2019. - Vol. 39, № 6. - P. 550–560.
402. Voruganti, L. P. Brain imaging research on subjective responses to psychotropic drugs [Text] / L.P. Voruganti, A.G. Awad // *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* - 2005. Vol. 111, № 427. - P. 22–28.
403. Voruganti, L.N. Personal evaluation of transitions in treatment (PETiT): a scale to measure subjective aspects of antipsychotic drug therapy in schizophrenia [Text] / L.P. Voruganti, A.G. Awad // *Schizophr Res.* - 2002. Vol. 56, № 1–2. - C. 37–46.
404. Voruganti, L. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study [Text] / L. Voruganti, L. Cortese, L. Oweyemi, V. Kottedda, Z. Cernovsky, S. Zirul, A. Awad // *Schizophr Res.* - 2002. - Vol. 57, № 2–3. - P. 201–208.
405. Voruganti, L. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life [Text] / L.Voruganti, L.Cortese, L.Oweyemi, Z.Cernovsky, S.Zirul, A. Awad // *Schizophr Res.* - 2000. - Vol. 43, № 2–3. - P. 135–145.
406. Voruganti, L. Quality of life measurement in schizophrenia: reconciling the quest for subjectivity with the question of reliability [Text] / L. Voruganti, R. Heslegrave, A.G. Awad, M. Seeman // *Psychol Med.* - 1998. - Vol. 28, № 1. - P. 165- 172.
407. Voruganti, L. Subjective effects of AMPT-induced dopamine depletion in schizophrenia, the correlation between D2 binding ratio and dysphoric responses [Text] / L. Voruganti,, P. Slomka, P. Zabel, G. Costa, A. So, A. Mattar, A.G. Awad // *Neuropsychopharmacology.* - 2001. - Vol. 25. - P. 642–650.
408. Voruganti, L.N. Subjective and behavioural consequences of striatal dopamine depletion in schizophrenia--findings from an in vivo SPECT study [Text] / L.P. Voruganti, A.G. Awad // *Schizophr Res.* - 2006. - Vol. 88, № 1–3. - P. 179–186.
409. Vothknecht, S. Subjective well-being in schizophrenia as measured with the

- subjective well-being under neuroleptic treatment scale: a review [Text] / S. Vothknecht,, R.A. Schoevers, L. de Haan // *Aust Psychiatry*. - 2011. - Vol. 45, № 3. - P. 182–192.
410. Walker, E. Prospective evaluation of drug discrimination in pharmacology [Text] / E.Walker // *Curr Top Behav Neurosci*. - 2018. - Vol 39. - P. 319–328.
411. Walsh, B. T. Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial, and growing [Text] / B.T.Walsh, S.N.Seidman, R.Sysko, M.Gould // *J. Am. Med. Assoc.* - 2002. - Vol. 287, № 14. - P. 1840–1847.
412. Ware Jr, J. E. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection [Text] / J. E.Ware Jr, C.D.Sherbourne // *Med Care*. - 1992. - Vol. 30, № 6. - P. 473–483.
413. Waserman, J. Subjective experiences of clozapine treatment by patients with chronic schizophrenia [Text] / J. Waserman, M. Criollo // *Psychiatr Serv*. - 2000. - Vol. 51, № 5. - P. 666–668.
414. Watson, P.W.B. Emotional dysfunction in schizophrenia spectrum psychosis: The role of illness perceptions [Text] / P.W.B. Watson, P.A. Garety, J. Weinman, G. Dunn, P.E. Bebbington, D. Fowler, D. Freeman E. Kuipers // *Psychol Med*. - 2006. - Vol. 36, №6. - P. 761–770.
415. Weiden, P. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia [Text] / P. Weiden, B. Rapkin, T. Mott, A. Zygmunt, D. Goldman, M. Horvitz-Lennon, A. Frances // *Schizophr Bull*. - 1994. - Vol. 20, № 2. - P. 297–310.
416. Weimer, K. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators [Text] / K. Weimer, L. Colloca, P. Enck // *Lancet Psychiatry*. - 2015. - Vol. 2. - P. 246–257.
417. Weissman, A. The discriminability of aspirin in arthritic and nonarthritic rats [Text] / A.Weissman // *Pharmacol Biochem Behav*. - 1976. - Vol. 5, № 5.- P. 583–586.
418. Wernicke, J.F. The placebo response in pain and depression: in search of a common pathway [Text] / J.F. Wernicke, M.J. Ossanna // *Front Biosci (Schol Ed)*. - 2010. - № 2. - P. 106–111.
419. Wichers, M.C. Reduced stress-sensitivity or increased reward experience: the psychological mechanism of response to antidepressant medication [Text] / M.C. Wichers, D.Q. Barge-Schaapveld, N.A. Nicolson, F. Peeters, M. de Vries, R.

- Mengellers, J. van Os // *Neuropsychopharmacology*. - 2009. - Vol. 34, № 4. - P. 923–931.
420. Widschwendter, C. G. Subjective well-being, drug attitude, and changes in symptomatology in chronic schizophrenia patients starting treatment with new-generation antipsychotic medication [Text] / C.G. Widschwendter, G. Kemmler, M.A. Rettenbacher, N. Yalcin-Siedentopf, A. Hofer // *BMC Psychiatry*. - 2018. - Vol. 18, № 1. - P. 1–9.
421. Wilkinson, G. Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS [Text] / G. Wilkinson, B. Hesdon, D. Wild, R. Cookson, C. Farina, V. Sharma, R. Fitzpatrick, C. Jenkinson // *Br J Psychiatry*. - 2000. - Vol. 177. - P. 42- 46.
422. Wise, R.A. Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis [Text] / R.A.Wise // *Behav Brain Sci*. - 1982. - Vol. 5. - P. 39–87.
423. Wolters, H.A. Effects and side effects of antipsychotic treatment in schizophrenia: pros and cons of available self-rating scales [Text] / H.A. Wolters, H. Knegtering, R.J. van den Bosch, D. Wiersma // *Schizophr Res*. - 2009. - Vol. 112, № 1–3. - P. 114–118.
424. Wolters, H.A. The spectrum of subjective effects of antipsychotic medication [Text] / H.A. Wolters, R. Knegtering, D. Wiersma, R. van den Bosch // *Acta Neuropsychiatr*. - 2003. - Vol. 15, № 5. - P. 274–279.
425. Wolters, H.A. Evaluation of the subjects' response to antipsychotics questionnaire [Text] / H.A. Wolters, R. Knegtering, D. Wiersma, R. van den Bosch // *Int Clin Psychopharmacol*. - 2006. - Vol. 21, № 1. - P. 63–69.
426. Woods, J.H. Receptor mechanisms of opioid drug discrimination [Text] / J.H.Woods, A.J.Bertalmio, A.M.Young, W.D.Essman // *Psychopharmacol Ser*. - 1988. - Vol. 4. - P. 95–106.
427. Yalcin-Siedentopf, N. Measuring adherence to medication in schizophrenia: the relationship between attitudes toward drug therapy and plasma levels of new-generation antipsychotics [Text] / N. Yalcin-Siedentopf, F. Wartelsteiner, A. Kaufmann, F. Biedermann, M. Edlinger, G. Kemmler, M.A. Rettenbacher, C.G. Widschwendter, G. Zernig, W.W. Fleischhacker // *Int J Neuropsychopharmacol*. - 2015. - P. 1–7.
428. Yang, J. Symptom severity and attitudes toward medication: impacts on adherence in out patients with schizophrenia [Text] / J.Yang, Y.H.Ko, J.W.Paik, M.S.Lee, C.Han,

S.H.Joe, et.al. // *Schizophr. Res.* - 2012. - Vol. 134. - P. 226–231.

429. Zhang, W. A follow-up fMRI study of a transferable placebo anxiolytic effect [Text] / W. Zhang, S. Qin, J. Guo // *Psychophysiology.* - 2011. - Vol. 48. - P. 1119–1128.

430. Zoellner, L.A. Interoceptive accuracy and panic [Text] / L.A. Zoellner, M.G. Craske // *Behav Res Ther.* - 1999. - Vol. 37, № 12. - P.1141–1158.

431. Zubieta, J.K. Belief or Need? Accounting for individual variations in the neurochemistry of the placebo effect [Text] / J.K. Zubieta, W.Y. Yau, D.J. Scott, C.S. Stohler // *Brain Behav Immun.* - 2006. - Vol. 20, № 1. - P. 15- 26.