

МЕТЛИНА МАРИАННА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ АНКСИОЛИТИКОВ
АФОБАЗОЛА И ФЕНАЗЕПАМА
БОЛЬНЫМИ С ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

14.01.06 - психиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова»
(ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат медицинских наук

Незнамов Григорий Георгиевич
Дорофеева Ольга Анатольевна

Официальные оппоненты:

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор, руководитель отдела пограничной психиатрии
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского»
Минздрава России

Александровский Юрий Анатольевич

доктор медицинских наук,
профессор кафедры психиатрии и наркологии
ФГАОУ ВО Первого Московского государственного
медицинского университета имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовского Университета)

Авдеева Татьяна Ивановна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.024.01, созданного на базе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (125315, Москва, Балтийская ул., 8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ученой части ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» по адресу: 125315, г.Москва, ул. Балтийская, д.8 и на сайте www.academpharm.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Вальдман Елена Артуровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В настоящее время важное значение в клинической фармакологии и психофармакотерапии имеет развитие персонализированного и партисипативного подхода к лекарственной терапии. Высокие требования к уровню качества жизни и необходимость сохранения профессиональной и трудовой деятельности при психических нарушениях создают предпосылки учитывать субъективный компонент клинико-фармакологического действия психотропных препаратов наряду с объективными фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками (Naber, D.; *World Psychiatry*. 2013; 12(3); P. 237–238; Moncrief, J.; *Acta Psychiatr. Scand.* 2009; 120(2); P.102–111).

Значимость субъективного фактора подтверждается высокой плацебо-чувствительностью у больных с психической патологией, достигающей 56-82,6% при тревожных расстройствах (Незнамов, Г.Г.; *Материалы конференции "От Materia medica к современным медицинским технологиям"*. 1998; С. 116; Huppert, J.D.; *J Nerv. Ment. Dis.* 2004; P. 1485–1487) и 25-75% при аффективных нарушениях (Аведисова, А.С.; *Новые проблемы психофармакотерапии*. 2005; С.95-116), а также высокой частотой некомплаенса у 56-44% больных аффективными нарушениями и шизофренией (Semahegn,A.; *Syst Rev.* 2020; 9(1); P. 17), основной причиной которого в 30% является негативная субъективная оценка действия принимаемой терапии (Velligan,D.I.; *Patient Prefer Adherence.* 2017; 11; P. 449–468).

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 (Van Putten, T.; *Arch. Gen. Psychiatry.*1978; 35(4); P.477–480), позволяющей прогнозировать индивидуальные особенности клинико-фармакологического действия препаратов, их переносимость и терапевтическую эффективность (Priebe,S.; *Eur. Psychiatry.* 1997; 12(1); P. 28–33, Rasmussen,S.A. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2017; 32(3); P.2633).

Современные экспериментальные и клинические данные изучения субъективной оценки психотропных препаратов свидетельствуют, что она отражает объективные закономерности фармакологических эффектов препаратов, а также зависит от индивидуальных особенностей личности больного, его психопатологического состояния, отношения к болезни и лекарственной терапии (Awad, A. G.; *CNS Drugs.* 2013; 27(8); P. 625–636, Lincoln, T.M.; *Compr Psychiatry.* 2016; 70; P. 165–173, Widschwendter,C.G.; *BMC Psychiatry.* 2018; 18(1); P. 1–9, Dijk,F.A.; *Psychiatry Res.* 2018; 259; P. 538–544, Kassew,T.; *Schizophr Res Treat.*; 2019; P. 5094017). В связи с этим можно полагать, что субъективная оценка больными является одной из клинико-фармакологических характеристик действия

препаратов (Reynolds,A.R.; Behav Pharmacol. 2013; 24(5–6); P. 523–532, Walker,E.; Curr Top Behav Neurosci. 2018; 39; P. 319–328, Franklin, M.; Patient. 2019; 12(4); P.405–417), позволяет выявить дополнительные индивидуальные эффекты, особенности действия и оптимизировать их терапевтическое применение, что актуализирует ее дальнейшее клиническое изучение.

Степень разработанности проблемы. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова» ранее было проведено исследование субъективной оценки бензодиазепинов и препаратов, сочетающих в себе анксиолитические и стимулирующие свойства, у больных с тревожно-астеническими расстройствами. 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 (Незнамов, Г.Г.; Феназепам: 25 лет в медицинской практике. 2007; С. 203–277, Реутова, М. А. Эксперим. и клин. фармакол. 2011; 74(11); С. 6–13).

Дальнейшее проведение сравнительного изучения СО действия небензодиазепинового и бензодиазепинового анксиолитиков с различающимися механизмами действия, спектром фармакологической активности и сигнальными свойствами является целесообразным для получения дополнительных характеристик и особенностей фармакологического действия препаратов у больных с генерализованным тревожным, тревожно-фобическим и тревожно-ипохондрическим нарушениями. Ранний прогноз эффективности афобазола и феназепама при тревожных расстройствах по показателям СО больными тестовых доз позволит оптимизировать терапию с применением персонифицированного подхода 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 исследования - 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 диссертационного 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 феназепама (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 феназепама - 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 феназепама – 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 работы. 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.).

Личный вклад. 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.

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.

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 источник. Диссертация содержит 12 рисунков и 38 таблиц.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика исследованных больных. Изучение клинико-фармакологического действия, терапевтической эффективности и субъективной оценки анксиолитиков афобазола и феназепам проводилось на базе ГБУЗ «Психиатрической клинической больницы имени Ю.В.Каннабиха» Департамента здравоохранения города Москвы с одобрения локального Этического комитета. Отбирались больные с тревогой, являющейся основной «терапевтической мишенью» действия анксиолитиков, входящей в структуру простых и сложных тревожных расстройств, с заведомо отличающихся реализацией клинико-фармакологического действия и эффективностью применения изучаемых препаратов, для максимально широкого анализа взаимоотношений объективных и субъективных характеристик действия препаратов и оценки вклада особенностей психопатологического состояния в субъективный компонент действия анксиолитиков.

Исследовано 117 больных, средний возраст которых составил $35,17 \pm 10,05$ года, с тревожными расстройствами разной структуры - генерализованным тревожным (ГТР) 36 больных, тревожно-фобическим (ТФР) 45 больных и тревожно-ипохондрическим (ТИР) 36 больных, подписавшие информированное согласие пациента на участие в исследовании. У больных ГТР (F41.1 по МКБ-10) в клинической картине преобладала постоянная тревога в сочетании с астенией, нарушениями сна и вегетативными дисфункциями, личностно-типологический профиль по данным СМИЛ и ЛОБИ отличался преобладанием у них смешанных и гиперстенических черт личности с высокой импульсивностью и ригидностью с неврастеническим и тревожными типам отношения к болезни. У больных с ТФР (F40.01), наряду с тревогой, имелись аффективно насыщенные фобии и obsessions, по личностно-типологическим характеристикам (СМИЛ и ЛОБИ) - смешанные гиперстенические и гипостенические черты. У больных ТИР (F45.2) тревога сочеталась с проявлением нозофобических, сенесто-ипохондрических нарушений с охваченностью состоянием и соответствующим ипохондрическим поведением, по данным СМИЛ и ЛОБИ отмечались личностные черты гипостенического круга с высокой пессимистичностью, тревожностью, социальной интроверсией со смешанными obsessivno-fobическим и тревожным типами отношения к болезни. Исключались больные с сопутствующей депрессивной, соматической и неврологической симптоматикой в стадии обострения, беременные или женщины в период грудного вскармливания, а также с индивидуальной непереносимостью исследуемых препаратов.

Группы больных тревожными расстройствами были сопоставимы по количеству, возрасту и длительности настоящего состояния (таблица 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) ¹		$36,94 \pm 11,14$	$33,95 \pm 9,58$	$34,97 \pm 9,55$
Длительность заболевания (месяцы) ¹		$18,18 \pm 19,36$	$39,43 \pm 47,98$	$52,61 \pm 45,33$
Длительность состояния (месяцы) ¹		$5,29 \pm 4,09$	$6,55 \pm 5,39$	$6,74 \pm 5,46$

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

Исследуемые препараты и схема проведения исследования. Для изучения субъективного компонента были использованы препараты - афобазол (фабомотизол), селективный анксиолитик, производное бензимидазола, обладающий анксиолитическим действием со стимулирующим компонентом (Середенин, С.Б.; Эксперим. и клин. фармакол.

2009; 72(1); С. 3–11), и феназепам (бромдихydroхлорфенилбензодиазепин), типичный бензодиазепиновый анксиолитик, сочетающий наряду с анксиолитическим действием гипноседативный, миорелаксантный и другие эффекты (Середенин, С. Б.; Феназепам: 25 лет в медицинской практике. 2007; 384 с, Александровский, Ю. А. Пограничные психические расстройства: руководство для врачей. 2007; 720 с.), что позволило наиболее полно изучить различия СО действия препаратов с оценкой индивидуальных субъективных ответов у больных тревожными расстройствами разной структуры.

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 феназепам 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.

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

1. Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) (Hamilton, M.; Br. J. Soc. Clin. Psychol. 1967; 6; P. 278–296).
2. Миннесотский многофакторный личностный тест (СМИЛ) (Собчик, Л. Н.; Психология индивидуальности. 2005. 621 с.) и личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ) (Личко, А.Е.; Ж. невролог. и психиатр. 1980; 8; С. 1527–1530) для оценки индивидуально-типологических особенностей больных.
4. Шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС) (Александровский, Ю.А.; Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами. 1984; 69 с.), позволяющая с помощью группировки симптомов провести оценку клинико-фармакологических эффектов действия препаратов: анксиолитического, «антигипотимического», антиастенического, стимулирующего, гипнотического, антиневротического, вегетотропного и миорелаксантного (Незнамов, Г.Г.; Феназепам: 25 лет в медицинской практике. 2007; С. 203-277).
5. Шкала Гамильтона для оценки тревоги (НАМ-А) (Hamilton, M.; Br. Soc. Med. Psychol. 1959; 32; P. 50–55).

6. Шкала субъективной оценки астении (MFI-20) (Hamilton, M.; Br. J. Soc. Clin. Psychol. 1967; 6; P. 278–296) и визуально-аналоговая шкала астении (ВАШ-А) (Miller, M.D., Fam Pr. J. 1993; 13; P. 15- 24).
8. Тест выраженности реактивной (ситуационной) тревожности Спилбергера-Ханина (Ханин, Ю.Л.; Краткое рук-во к прим. шкалы реактив. и личност. тревожности. 1976; 40 с.).
9. Методика оценки функционального состояния (самочувствие, активность, настроение – САН) (Доскин, В.А.; Вопросы психологии. 1973; 6; С. 141–145).
10. Методика скрининговой оценки когнитивных способностей J.W. Jacobs (CCSE) (Jacobs, J.W.; Ann. Intern. Med. 1977; 86; P. 40–46).
11. Методика субъективной оценки больными действия тестовой дозы и курсового применения анксиолитиков (Neznamov, G.G.; Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. 1994; P.151-159, Середенин, С.Б.; Феназепам: 25 лет в медицинской практике. 2007; 384 с.) для оценки больными переносимости, желания продолжить прием, активирующего и успокаивающего действия препарата, а также дополнительных параметров СО при курсовом 14-ти дневном применении анксиолитиков - изменилось ли мнения о препарате и влияние препарата на состояние (эффективность).
12. Шкала общего клинического впечатления (CGI) (Guy, W.; ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology. 1976; P. 217– 222) для оценки эффективности терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических критериев Уилкоксона, Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, хи-квадрат, корреляционного анализа методом Спирмена, регрессионного анализа с использованием бинарной логистической регрессии и метода замены пропущенных данных последним значением (Сергиенко, В.И.; Математ. статистика в клин. исследов.. 2006; 303 с.) 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика клинико-фармакологического действия и терапевтической эффективности афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами разной структуры

Для изучения связи показателей СО с объективными характеристиками действия афобазола и феназепама в начале был проведен анализ клинико-фармакологических эффектов препаратов и эффективности у больных тревожными расстройствами. Действие афобазола, наряду с умеренным анксиолитическим, вегетонормализующим эффектами и позитивным влиянием на ночной сон, характеризовалось активирующим компонентом в виде

антиастенического, «антигипотимического» и стимулирующего действия с редукцией астенических проявлений, повышением активности, нормализацией настроения и улучшением когнитивных функций, и наиболее полно и гармонично реализовывалось у больных ГТР, являющихся наиболее адекватной «мишенью» действия афобазола (Незнамов, Г.Г.; Эксперим. и клин. фармакол. 2001; 64(2); С. 15–19, Аведисова, А.С.; Психиатр. и психофармакотер. 2007; 3; С. 16– 23, Иванов, С.В.; Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012; 3; С. 1–8).

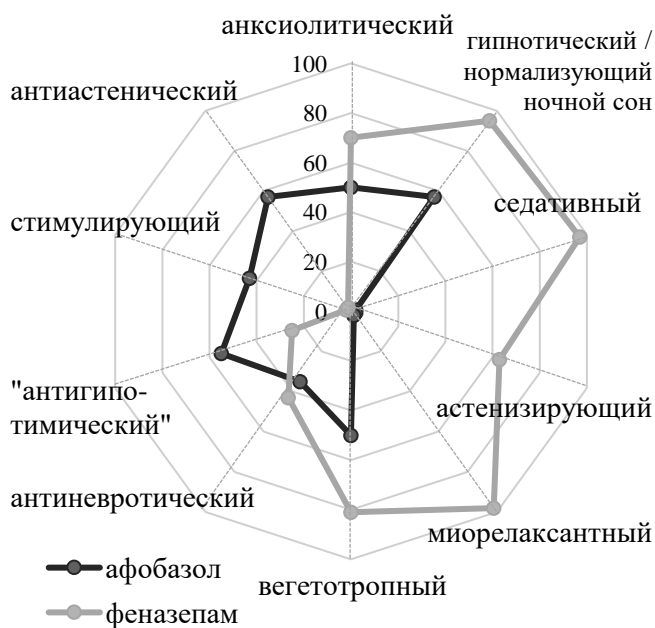


Рисунок 1. Спектральная характеристика клинико-фармакологических эффектов афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами

усилением астении, сонливости и снижением активности, с наибольшей выраженностью седации у больных со сложными тревожными нарушениями ТФР и ТИР. Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать о принципиально различающихся спектральных особенностях действия анксиолитиков при тревожных нарушениях с реализацией антиастенического и стимулирующего компонента действия у афобазола и гипно-седативного и миорелаксантного у феназепама (рисунки 1).

Установлена высокая терапевтическая эффективность афобазола у больных ГТР и феназепама у больных ГТР и ТФР, по сравнению с больными ТИР, по данным субшкал CGI при $p \leq 0,05$ (таблица 2). 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

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 феназепама у всех больных тревожными нарушениями проявлялось выраженным анксиолитическим, антиневротическим, гипнотическим и вегетостабилизирующим эффектами в сочетании с седативным и миорелаксантным компонентом с

эффективности на 14 день лечения разными анксиолитиками у больных ГТР показал преимущество афобазола по сравнению с феназепамом (хи-квадрат равен 7,8 при $p \leq 0,05$).

Таблица 2. Терапевтическая эффективность (CGI) 14-ти дневного применения афобазола и феназепама у больных тревожными расстройствами

Показатели		Исследуемые группы больных					
		Афобазол			Феназепам		
		ГТР	ТФР	ТИР	ГТР	ТФР	ТИР
Общее улучшение	Очень большое улучшение	28%	7%	-	-	13%	-
	Большое улучшение	44%	27%	24%	46%	26%	27%
	Небольшое улучшение	28%	53%	60%	27%	40%	63%
	Изменений нет или ухудшение состояния	-	13%	16%	27%	20%	10%
Терапевтический эффект	Значительный	28%	13%	-	9%	20%	-
	Умеренный	48%	40%	24%	46%	40%	27%
	Минимальный	24%	37%	64%	18%	20%	63%
	Изменений нет или ухудшение состояния	-	10%	12%	27%	20%	9%
Побочные эффекты	Нет	100%	100%	100%	54%	40%	9%
	Существенно не влияют на состояние больного	-	-	-	9%	20%	55%
	Существенно влияют на состояние больного	-	-	-	18%	13%	9%
	Превосходят терапевтический эффект	-	-	-	18%	27%	27%

Субъективная оценка действия однократной тестовой дозы и 14-ти дневного курсового применения афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами

Субъективная оценка действия однократной тестовой дозы афобазола больными имела широкий диапазон значений показателей и не различалась в зависимости от структуры тревожных нарушений (таблица 3). У всех больных отмечены высокие показатели СО переносимости, 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 и успокаивающего 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 и предполагают высокую значимость механизма ожидания в оценке действия больными психотропных препаратов (Brown, W.A.; R I Med J (2013). 2015; 98(5); P. 22- 24, Lincoln, T.M.; Compr Psychiatry. 2016; 70;

Р. 165–173). К завершению 14-ти дневного курса терапии афобазолом показатели СО переносимости, желаяния продолжить прием и выраженности активирующего и успокаивающего действия повышались и 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, определяемых по данным объективных шкал у больных ГТР, что соотносится с высокими значениями СО изменения мнения о препарате и его эффективности этими больными на 14 день терапии (при $p \leq 0,05$).

Таблица 3. Субъективная оценка 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 ^{2,3}	-	3,0±4,4 ¹	-	3,1±5,2 ¹
Эффективность препарата	-	8,2±2,9 ^{2,3}	-	5,9±3,7 ¹	-	4,3±3,6 ¹

Примечание: данные представлены в виде среднего значения ± среднееквадратичного отклонения ($M \pm SD$), ТД- тестовая доза, * - достоверность различий по сравнению с тестовой дозой при $p \leq 0,05$ (критерий Уилкоксона), ^{1,2,3} - достоверные различия между нозологическими группами при $p \leq 0,05$ (критерий Манна-Уитни); 1-ГТР, 2-ТФР, 3-ТИР.

СО однократной тестовой дозы феназепама статистически различалась у больных в зависимости от структуры тревожного синдрома (таблица 4). Определены высокие показатели СО переносимости и желаяния продолжить прием феназепама больными ГТР и ТФР, по сравнению с больными ТИР при $p \leq 0,05$. 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 по сравнению с больными ТФР, а показателя успокаивающего действия - у больных ГТР и ТФР по сравнению с больными ТИР при $p \leq 0,05$. Полученные высокие значения СО у больных ГТР вероятно связаны с меньшей выраженностью нежелательных эффектов по шкале CGI и соотносятся с клиническо-

фармакологическими характеристиками по данным объективных шкал. СО длительного применения феназепама (переносимости и желания продолжить прием) на 14 день 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 при длительном применении, а также особенность клинико-фармакологического действия феназепама в виде седативного компонента согласно данным объективных шкал. 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 показателям эффективности шкалы CGI.

Таблица 4. Субъективная оценка однократной тестовой дозы и 14-ти дневного применения феназепама у больных с разными по структуре тревожными расстройствами

Параметры субъективной оценки	Исследуемые 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 ³	5,6±6,9	7,0±2,9	3,5±7,5	4,4±5,7 ¹	3,5±7,8
Активирующее действие	4,3±3,6 ²	3,8±3,8	1,0±2,4 ¹	2,7±3,5	2,1±2,6	3,6±3,9
Успокаивающее действие	8,2±2,8 ³	8,7±2,7	8,1±2,4 ³	7,5±4,1	5,2±3,3 ^{1,2}	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 ± среднее квадратичное отклонения (M±SD), ТД- тестовая доза, ^{1,2,3} - достоверные различия между нозологическими группами при $p \leq 0.05$ (критерий Манна-Уитни); 1-ГТР, 2-ТФР, 3-ТИР.

Сравнительный анализ СО препаратов у больных в объединенной группе тревожных расстройств (рисунок 2) показал 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, желания 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, что может свидетельствовать о взаимосвязи субъективных и объективных характеристик действия психотропных препаратов.

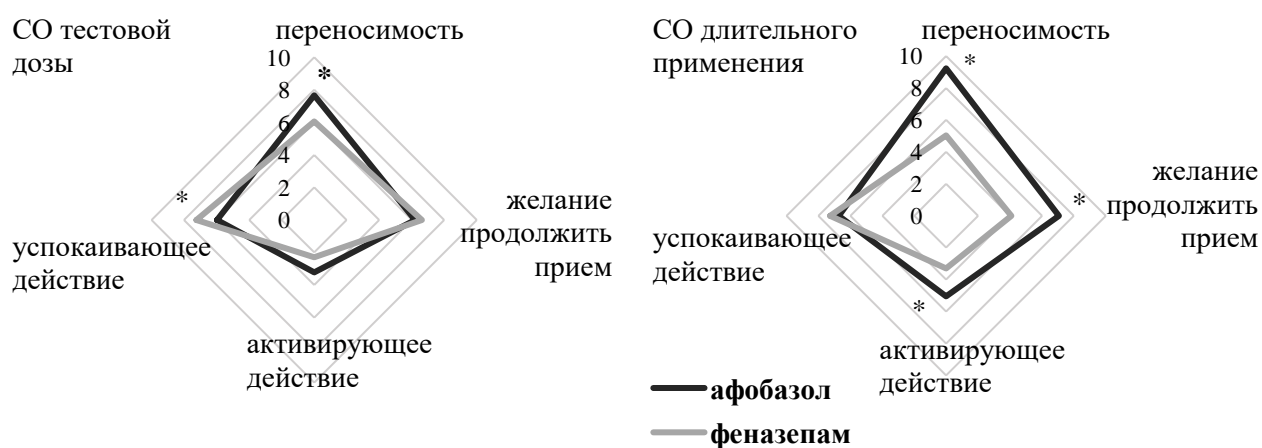


Рисунок 2. Субъективная оценка тестовой дозы и длительного применения афобазола и феназепама у больных с тревожными расстройствами

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

Взаимосвязь субъективной оценки однократной тестовой дозы афобазола и феназепама с личностно-типологическими особенностями, психопатологической структурой состояния больных и клинко-фармакологическими эффектами препаратов

В результате проведенного корреляционного анализа получены множественные корреляции субъективных параметров действия афобазола с личностно-типологическими характеристиками больных с их тревожностью ($r=0,564$, $r=0,468$), невротизмом ($r=0,467$, $r= -0,532$), демонстративностью ($r=0,602$), индивидуалистичностью ($r=0,644$, $r=0,630$), депрессивностью и оптимистичностью ($r= -0,556$) в основном при простых тревожных нарушениях при ГТР. Тогда как, анализ соотношений корреляционных зависимостей СО действия феназепама показал единичные связи с личностными характеристиками больных с чертами импульсивности ($r=0,713$), демонстративности ($r=-0,761$), тревожности ($r=0,680$), оптимистичности ($r=0,736$), отмечаемые чаще у больных ГТР и ТФР.

Корреляционный анализ взаимосвязи субъективных параметров действия афобазола с клиническими проявлениями психопатологического состояния больных тревожными расстройствами показал наличие корреляций СО с показателями тревоги ($r=-0,435$) ($r =0,642$), раздражительности ($r=0,537$, $r=0,366$), расстройствами ночного сна ($r=0,356$, $r=0,466$, $r=0,507$), проявлениями астении ($r=0,420$, $r=-0,379$, $r=-0,638$, $r=-0,387$), вегетативными дисфункциями (тахикардия $r=-0,513$, алгии $r=-0,492$, $r=0,394$, пароксизмальные вегетативные расстройства -

0,489), когнитивными нарушениями $r=-0,402$ и тяжестью состояния ($r=-0,496$, $r=0,545$, $r=-0,427$) с наиболее широким охватом всего спектра нарушений у больных ГТР и частично ТФР, в клинической картине которых преобладали аффективные фобические приступы. Анализ корреляционных связей СО действия феназепама показал высокие корреляции с параметрами тревоги ($r=-0,865$, $r=0,642$), гиперестезии ($r=-0,570$), сонливости ($r=-0,627$), расстройств сна ($r=-0,691$) и вегетативных нарушений (потливости $r=-0,704$, головокружений $r=0,568$, тошноты $r=0,625$, пароксизмальных вегетативных расстройств $r=0,779$), а также тяжестью состояния ($r=-0,543$, $r=0,613$) с тесными взаимосвязями 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.

Корреляционный анализ связи субъективной оценки действия препаратов с их клинико-фармакологическими эффектами свидетельствовал о принципиально важных зависимостях показателей СО действия афобазола с анксиолитическим ($r=0,391$, $r=0,381$, $r=0,388$), антиастеническим ($r=0,435$, $r=0,548$), «антигипотимическим» ($r=0,371$, $r=0,452$, $r=0,474$, $r=0,456$), стимулирующим ($r=0,554$, $r=0,416$), нормализующим сон ($r=0,465$) и вегетотропным ($r=0,452$, $r=0,523$, $r=0,407$) действием с наиболее тесными и широкими взаимосвязями у больных с ГТР и лишь с отдельными эффектами препарата (анксиолитическим $r=0,375$, $r=0,502$, $r=0,388$, антиастеническим $r=0,332$, $r=-0,409$, $r=-0,357$, нормализующим сон $r=0,358$ и вегетотропным $r=0,365$, $r=0,364$, $r=-0,514$) при ТФР и ТИР. Корреляционные зависимости показателей СО действия феназепама у больных тревожными расстройствами были определены со всем спектром клинико-фармакологических эффектов препарата - анксиолитическим ($r=-0,691$, $r=0,544$, $r=0,615$), гипно-седативным ($r=0,468$, $r=-0,554$, $r=-0,475$, $r=-0,578$, $r=0,602$) антиневротическим ($r=-0,482$, $r=0,625$; $r=0,634$), миорелаксантным ($r=0,562$) и вегетотропным действием ($r=0,493$, $r=0,611$, $r=0,706$; $r=0,733$) с тесными взаимосвязями у больных с ТФР и ТИР в отличие от больных ГТР, у которых СО коррелировала с анксиолитическим ($r=-0,734$), гипнотическим ($r=-0,691$) и вегетотропным эффектами ($r=-0,695$, $r=-0,779$, $r=0,704$, $r=0,559$).

Таким образом, получены различия вклада объективных характеристик в формирование субъективной оценки больными афобазола и феназепама в зависимости от структуры их тревожного расстройства (рисунок 3). Вклад личностно-типологических характеристик больных в субъективный компонент действия афобазола и феназепама определен преимущественно при ГТР и ТФР, что свидетельствует о важном значении индивидуально-типологических особенностей личности (Axelsson, M.; PLoS One. 2011; 6(3); P.18241; P.49–67, Fadda, D.; Eur J Psychol. 2016; 12(1), Røysamb, E.; Sci Rep. 2018; 18(1); P.12298, Emilsson, M.; BMC Psychiatry. 2020; 20(1); P.139) в формировании субъективной

оценки, особенно у больных с простой структурой психических нарушениях (Kirsch, I.; PLoS Med. 2008; 5(2); P. 45).

Вклад структуры и клинических проявлений психопатологического состояния больных в субъективную оценку афобазола и феназепам определён при ГТР и частично при ТФР, что отражает наиболее полное соответствие действия анксиолитиков «терапевтическим мишеням» при данной структуре тревожных расстройств (Смулевич, А.Б.; Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. 2005; 87 с., Сюняков, Т.С.; Психiatr. и психофармакотер. 2015; 3; С. 39–48), и свидетельствует о высокой значимости тяжести и синдромологической структуры состояния в формировании субъективного компонента действия препаратов у больных психическими нарушениями (Lambert, M.; Schizophr Res. 2009; 110(1–3); P. 72–79, Vassileva, I.V.; Folia Med (Plovdiv). 2012; 54(4); P. 62- 68, Naber, D.; Pharmacopsychiatry. 2013; 46(3); P. 114–119).

Клинико-фармакологическое действие вносит значимый вклад в формирование субъективной оценки больных действия анксиолитиков преимущественно у больных ГТР при применении афобазола, у больных ГТР и ТИР при применении феназепам (рисунок 3), то есть при высокой или низкой эффективности терапии, что свидетельствует о том, что СО может отражать различия в реализации клинико-фармакологических эффектов и эффективности изучаемых анксиолитиков в зависимости от структуры тревожного нарушения.

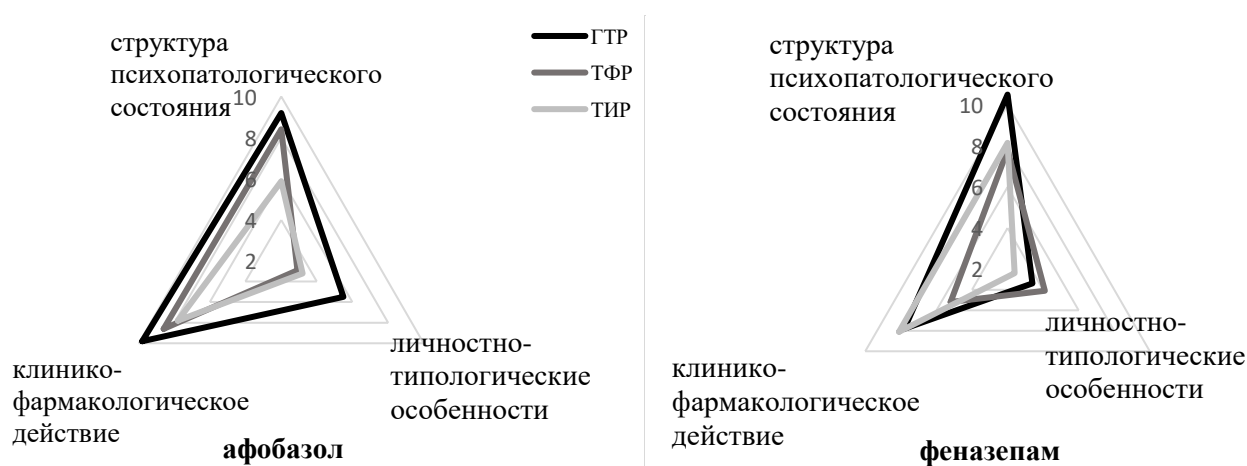


Рисунок 3. Профили соотношений показателей СО тестовой дозы анксиолитиков с объективными параметрами больных ГТР, ТФР и ТИР и клинико-фармакологического действия препаратов

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

Сравнительная характеристика профилей взаимосвязи субъективной оценки действия афобазола и феназепам с объективными характеристиками у больных тревожными расстройствами в общей группе

Сравнительный анализ структуры взаимоотношений субъективной оценки и объективных характеристик больных и клинико-фармакологического действия анксиолитиков позволил показать принципиальные различия профилей соотношений субъективного и объективного компонента действия разных анксиолитиков и сформировать индивидуальные палитры зависимостей для каждого из изучаемых препаратов (рисунок 4). Субъективная оценка действия афобазола определяется значительным вкладом личностно-типологических особенностей больных и клинико-фармакологическим действием его стимулирующим и прокогнитивным эффектами. Субъективная оценка действия феназепам определяется в большей степени тяжестью и особенностями психопатологического состояния больных, а также клинико-фармакологическим действием его анксиолитическим вегетотропным, гипно-седативным и миорелаксантным эффектами.

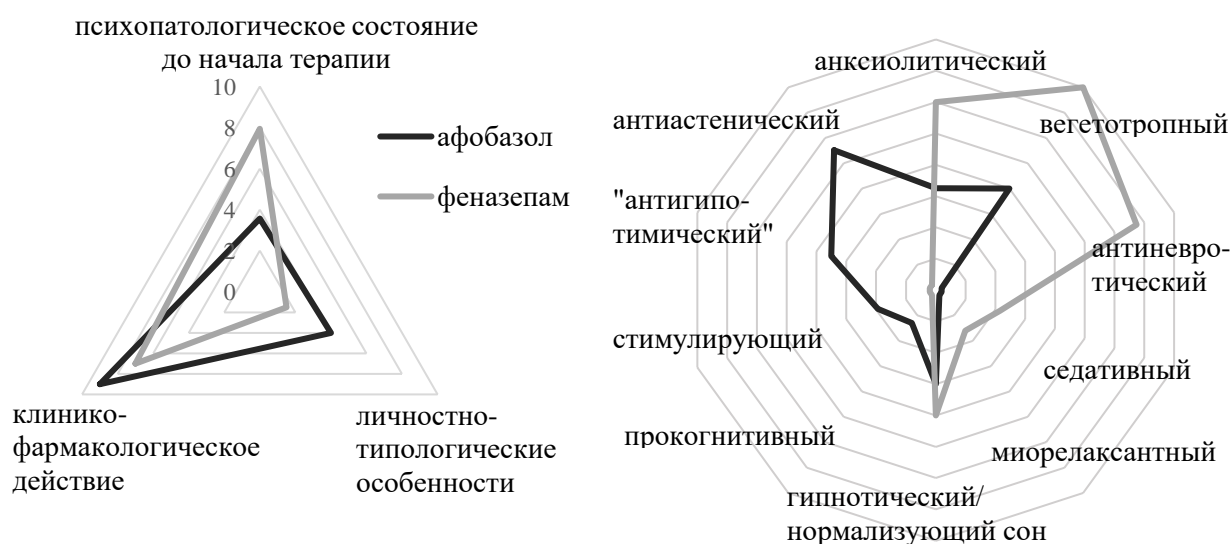


Рисунок 4. Палитра соотношений показателей СО тестовой дозы афобазола и феназепам с клинико-фармакологическими эффектами препаратов и объективными характеристиками состояния больных в общей группе

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

Таким образом, для каждого препарата получена своя индивидуальная палитра соотношений субъективных и объективных характеристик действия, которая может быть связана с различиями механизмов действия, спектра фармакологической активности, а также наличием сигнальных свойств и интероцептивных эффектов у феназепам (Калинина, Т.С.; Эксперим. и клин. фармакол. 2008; 71(1); С. 3–7, Prus, A.J.; The behavioral neuroscience of drug discrimination. Current topics in behavioral neurosciences. 2016; 39; P. 213–241) и отсутствием у

афобазола (Волкова, А.В.; Эксперим. и клин. фармакол. 2010; 73(10); С. 2–6). Полученные данные могут свидетельствовать о прогностических возможностях субъективной оценки препаратов для определения особенностей их терапевтического действия и эффективности при последующем применении (Naber, D.; Eur. Neuropsychopharmacol. 2001; 11(4); P. 391–396, Correll, C.U.; Am J Psychiatry. 2003; 160(11); P. 2063–2065, Незнамов, Г.Г.; Феназепам: 25 лет в медицинской практике. 2007; С. 273-277).

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

В результате корреляционного анализа зависимостей СО тестовых доз афобазола и феназепама с эффективностью их 14-ти дневного применения у больных в общей группе тревожных расстройств получены корреляции показателей СО активирующего ($r=0,292$, $r=0,241$) и успокаивающего ($r=0,287$, $r=0,291$) действия афобазола и СО переносимости ($r=0,366$, $r=0,385$, $r=0,374$) и желания продолжить прием феназепама ($r=0,384$) с параметрами терапевтической эффективности (CGI) соответствующего анксиолитика. Полученные закономерности позволяют предполагать о различиях в информативности разных показателей СО для прогноза эффективности для каждого из изучаемых препаратов.

Дальнейший сравнительный анализ средних суммарных значений информативных для каждого препарата показателей СО активирующего и успокаивающего действия тестовой дозы афобазола и СО переносимости и желания продолжить прием феназепама показал статистически значимые различия в группах больных с разной эффективностью терапии (рисунок 5).

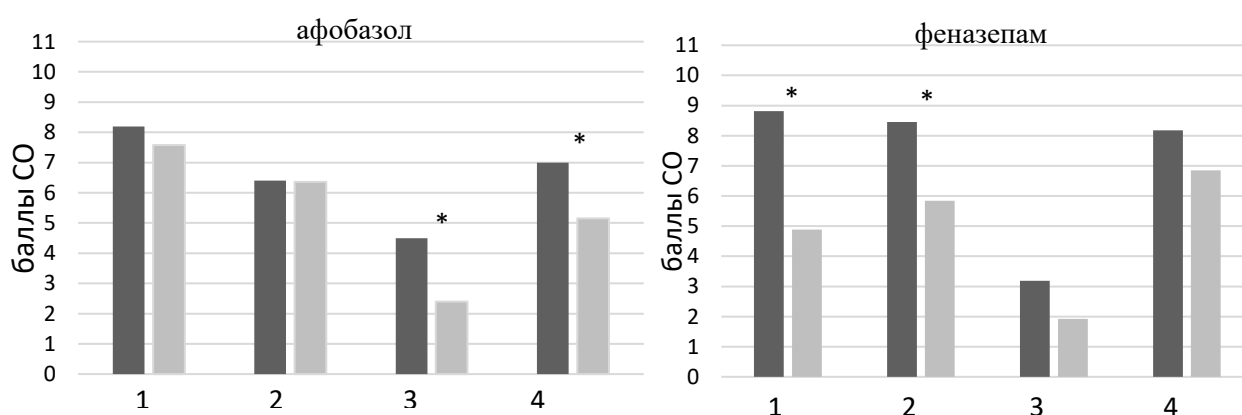


Рисунок 5. Субъективная оценка больными с тревожными расстройствами действия однократных доз афобазола и феназепама в зависимости от терапевтической эффективности препаратов по субшкале CGI общее улучшение.

Примечание: по шкале абсцисс - показатели СО, по шкале ординат – баллы шкалы СО; 1 – переносимость, 2 – желание продолжить прием препарата, 3 – активирующее действие, 4 – успокаивающее действие; темные столбики – высокая эффективность терапии

анксиолитиками, светлые столбики – низкая эффективность анксиолитиками; * - достоверность различий между группами больных с разной эффективностью терапии при $p \leq 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

В результате сопоставления индивидуальных для каждого больного информативных показателей СО тестовых доз препаратов с их эффективностью определены диапазоны значений СО для прогноза эффективности применения анксиолитиков при тревожных расстройствах (рисунок 6). Получено, что СО активирующего и успокаивающего действия афобазола ≥ 6 баллов в 64% соответствовала высокой терапевтической эффективности препаратом, а ≤ 3 баллов в 80% случаев - низкой. Тогда как, СО переносимости и желания продолжить прием феназепама ≥ 9 баллов в 71% случаев соответствовала высокой терапевтической эффективности, а ≤ 6 баллов в 84% предполагала низкие терапевтические результаты.

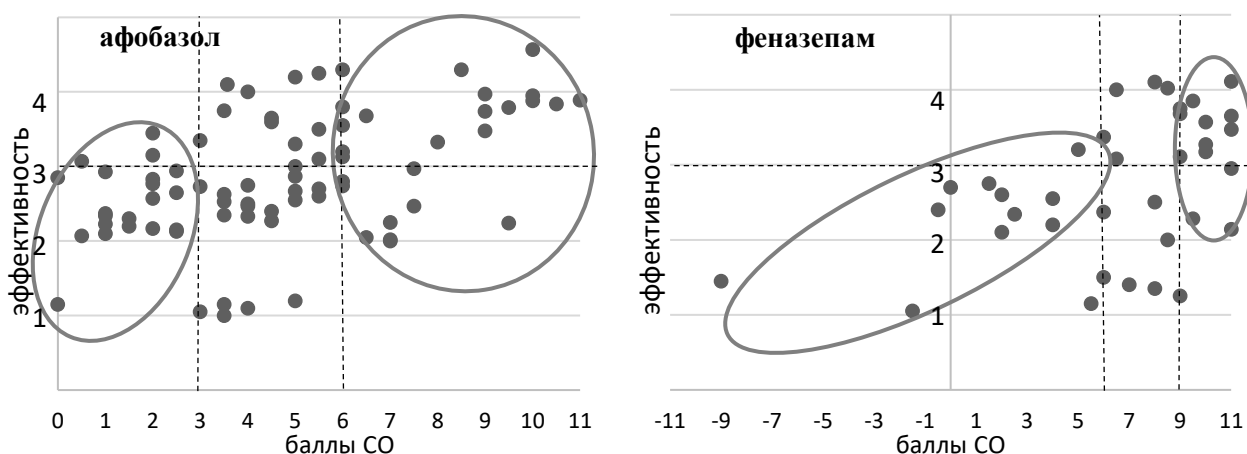


Рисунок 6. Взаимосвязь показателей СО больными однократных доз афобазола и феназепама и эффективности терапевтического применения препаратов (субшкала CGI общее улучшение)

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

Установленная возможность прогноза терапевтической эффективности терапии по показателям субъективной оценки тестовых доз препаратов при тревожных расстройствах была подтверждена результатами бинарного логистического регрессионного анализа. Выведены формулы расчета терапевтической эффективности анксиолитиков (афобазола и феназепама) из общей формулы: $p(z) = \frac{1}{1+e^{-z}}$, где $p(z)$ – вероятность наступления высокой или низкой эффективности терапии, а z - уравнение множественной линейной регрессии с учетом вклада независимых переменных СО.

Вероятность улучшения общего состояния больных (1) и высокого терапевтического эффекта (2) по показателям СО тестовой дозы препарата больными определяется по формулам при применении афобазола:

$$p(1) = \frac{1}{1 + e^{-(-2,064+(0,201*C)+(0,250*D)-(0,122*B)+(0,031*A)}}; p(2) = \frac{1}{1 + e^{-(-1,305+(0,237*C)+(0,305*D)-(0,184*B)-(0,002*A)}}$$

а при применении феназепама:

$$p(1) = \frac{1}{1 + e^{-(-2,868+(0,297*A)+(0,052*B)+(0,234*C)-(0,127*D))}}; p(2) = \frac{1}{1 + e^{-(-3,255+(0,148*A)+(0,226*B)+(0,179*C)+(0,007*D))}}$$

где А – переносимость, В - желание продолжить прием препарата, С – активирующее действие, D – успокаивающее действие. Высокие результаты терапии соответствовали значению $p \geq 0,5$, а низкие - при $p < 0,5$. Расчетная прогностическая модель общего улучшения больных при применении афобазола соответствовала данным эффективности CGI на 14 день терапии с 65% точностью, а прогноза терапевтического эффекта препарата - с 74% точностью. Модель прогноза общего улучшения больных при применении феназепама соответствовала объективным данным эффективности терапии с 75% точностью и терапевтического эффекта - с 76%. Полученные формулы свидетельствуют о возможности прогноза эффективности терапии психотропными препаратами по показателям субъективной оценки действия их тестовых доз с учетом персонафицированного подхода подбора терапии.

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 феназепам для прогноза эффективности терапии тревожных расстройств: СО активирующего и успокаивающего действия афобазола ≥ 6 баллов соответствует высокой терапевтической эффективности препарата, ≤ 3 баллов - низкой эффективности его применения, а СО переносимости и желаня продолжить прием феназепам ≥ 9 баллов - высокой его эффективности, ≤ 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 феназепам - 75% и 76% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для повышения эффективности терапии тревожных расстройств с учетом индивидуальных особенностей действия анксиолитиков и применения персонализированного подхода в подборе лечения следует учитывать субъективную оценку тестовых доз афобазола и феназепам 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 желаня 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 желаня продолжить прием феназепам – -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 работ, опубликованных по теме диссертации

Патент:

1. **Метлина М.В.** Способ прогноза терапевтической эффективности анксиолитика афобазола у больных с тревожными расстройствами / **М.В. Метлина**, С.Б. Середенин, Г.Г. Незнамов, О.А. Дорофеева, Т.С. Сюняков. - 2020.

Статьи в рецензируемых научных изданиях:

2. 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. (ВАК)

3. 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.(ВАК)
 4. **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. (ВАК, Scopus)
 5. **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.(ВАК, Scopus)
- Статьи в журналах, не входящих в Перечень ВАК РФ в год публикации:*
6. 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. – Т.16. - №1. - С.21-27.
 7. Незнамов Г.Г. Терапевтическое влияние анксиолитиков феназепама 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.
 8. 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.
 9. 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.
- Тезисы:*
10. 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.
 11. Незнамов Г.Г. Тестовые дозы анксиолитиков: субъективная оценка больными и прогноз терапевтического действия и эффективности препаратов при тревожных расстройствах [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Т.С. Сюняков, Е.С. Телешова, **М.В. Метлина**, М.А. Реутова, Н.И. Богданова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. Приложение. Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения академика АМН СССР Артура Викторовича Вальдмана «Инновации в фармакологии: от теории к практике». Санкт-Петербург. - 2014. - С. 127-128.
 12. Незнамов Г.Г. Субъективная оценка действия феназепама и афобазола больными с тревожными расстройствами: зависимость от индивидуально-типологических особенностей и структуры психического состояния [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Т.С. Сюняков, **М.В. Метлина**, М.А. Реутова, А.А. Шабанова, Т.В. Коваленок // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. Приложение. Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения академика

АМН СССР Артура Викторовича Вальдмана «Инновации в фармакологии: от теории к практике». Санкт-Петербург. - 2014. - С.126-127.

13. Незнамов Г.Г. Влияние афобазола на параметры психического состояния и когнитивные функции больных с тревожными расстройствами разной структуры [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, **М.В. Метлина**, А.А. Шабанова, Т.В. Коваленок, Н.И. Богданова, Е.С. Телешова // Материалы XVI Съезда психиатров России, Казань. - 2015. - С.945.

14. Сюняков Т.С. Характеристика терапевтического действия современных анксиолитиков афобазола и селанка при неосложненном ГТР [Текст] / Т.С. Сюняков, С.А. Сюняков, Е.С. Телешова, **М.В. Метлина**, Н.И. Богданова, И.О. Богданова, Д.В. Чумаков, В.В. Кошелев, Г.Г. Незнамов // Материалы XI международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым, Россия. - 2015. - С.378-379.

15. **Метлина М.В.** Субъективная оценка больными с тревожными расстройствами действия афобазола и его влияние на когнитивные функции [Текст] / **М.В. Метлина**, Т.В. Коваленок, А.А. Шабанова, Н.И. Богданова, С.А. Сюняков // Экспериментальная и клиническая фармакология. Материалы 6-й Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». - 2015. – Т.78. - №S. - С. 43.

16. Незнамов Г.Г. Субъективный компонент в реализации терапевтического действия анксиолитиков у больных с тревожными расстройствами [Текст] / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, **М.В. Метлина**, Н.И. Богданова, Т.С. Сюняков, В.К. Бочкарев, Т.В. Коваленок, А.А. Шабанова, Е.С. Телешова // Экспериментальная и клиническая фармакология. Материалы 6-й Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». - 2015. – Т.78. - №S. - С.46-47.

17. Незнамов Г.Г. Субъективная оценка больными действия анксиолитиков при первом приеме: зависимость от личностных особенностей и структуры тревожных расстройств [Текст] / Г.Г. Незнамов, **М.В. Метлина**, Т.С. Сюняков, Т.В. Коваленок, А.А. Чепелюк, Н.И. Богданова // Школа В.М.Бехтерева: от истоков до современности: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященная 160-летию со дня рождения В.М.Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им.В.М.Бехтерева. - СПб: Альта Астра. - 2017. - С.407-408.

18. **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.

19. Dorofeeva O.A. Anxiolytic fabomotizol improve quality of life in patients with anxiety disorders [Text] / O. A. Dorofeeva, **M. V. Metlina**, T.S. Syunyakov, G. G. Neznamov // European Psychiatry. Abstracts of 26th European Congress of Psychiatry. - 2018. - Vol.48. - S.142.

20. **Метлина М.В.** Афобазол у больных с тревожными расстройствами: клинико-фармакологические закономерности терапевтического действия разных доз препарата [Текст] / **М.В. Метлина**, О.А. Дорофеева, Е.С. Телешова, Г.Г. Незнамов // Экспериментальная и клиническая фармакология. Материалы V съезда фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств». Приложение. - 2018. – Т.81. - №S. - С.157-158.

21. Коваленок Т.В. Влияние Афобазола® на когнитивные и психофизиологические функции у больных с генерализованным тревожным расстройством [Текст] / Т.В. Коваленок, А.А. Чепелюк, Т.С. Сюняков, **М.В. Метлина**, О.А. Дорофеева., Г.Г. Незнамов // Материалы XV Международного Междисциплинарного Конгресса «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Россия. – 2019. - С.224-225.