

Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования*

Т.С. СЮНЯКОВ, Г.Г. НЕЗНАМОВ

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

Резюме

Цель исследования. Обобщение ранее частично опубликованных результатов регистрационного многоцентрового рандомизированного клинического исследования афобазола (МНН: фобомотизол) по сравнению с диазепамом при лечении больных с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и расстройствами адаптации (РА).

Материалы и методы. В 5 исследовательских центрах включены 150 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет (60 с ГТР и 90 с РА) с простой структурой тревожных расстройств без психических нарушений и текущей соматоневрологической патологии. Больные получали афобазол (30 мг/сут, $n=100$) или диазепам (30 мг/сут, $n=50$) в течение 30 дней. До начала приема препаратов по результатам 7-дневного применения плацебо исключались больные, чувствительные к плацебо. После завершения активной терапии в течение 10 дней проводилась оценка синдрома отмены. Основным критерием эффективности являлась терапевтическая динамика суммарного балла тревоги, оцениваемой по шкале тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale — HAMA). В качестве дополнительных критериев эффективности анализировали показатели шкалы CGI и Шкалы самооценки пациентами улучшения своего состояния (по Шихану). Безопасность препарата оценивали по наличию нежелательных явлений.

Результаты. Афобазол и диазепам приводили к достоверному уменьшению суммарного показателя тревоги по шкале HAMA. Изменения этого показателя в группе афобазола достоверно превышали его динамику при применении диазепама (разница изменений 2,93 [0,67; 5,19]; $p=0,01$). Доля больных с уменьшением тяжести заболевания для афобазола 72%, для диазепама 58%. Доля больных без заболевания или с низкой его выраженностью на момент завершения терапии в группе афобазола достоверно превосходила данный показатель в группе диазепама (69 и 44% соответственно; $\chi^2=12,46$; $p=0,014$). Отмечалась тенденция к более высокой субъективной оценке больными действия афобазола по шкале Шихана. Общее число нежелательных явлений в группе афобазола составило 15, в группе диазепама 199. Не выявлено проявлений синдрома отмены у афобазола. Синдром отмены диазепама наблюдался у 34 (68%) больных.

Заключение. Афобазол является эффективным и безопасным препаратом для лечения больных с ГТР и РА и по действию не уступает диазепаму, превосходя его по ряду показателей, в том числе профилю безопасности.

Ключевые слова: анксиолитики, афобазол, фобомотизол, диазепам, генерализованное тревожное расстройство, расстройство адаптации, рандомизированное клиническое исследование.

Evaluation of the therapeutic efficacy and safety of the selective anxiolytic afobazole in generalized anxiety disorder and adjustment disorders: Results of a multicenter randomized comparative study versus diazepam

T.S. SYUNYAKOV, G.G. NEZNAMOV

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Aim. To summarize the previously published results of a multicenter randomized clinical research phase III study trial of afobazole (INN: fabomotizole) versus diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder (GAD) and adjustment disorders (AD).

Subjects and methods. Five investigating centers included 150 patients aged 18 to 60 years (60 patients with GAD and 90 with AD) a simple structure of anxiety disorders without concurrent mental, neurological or somatic disorders. Patients were randomized to take afobazole (30 mg/day; $n=100$) or diazepam (30 mg/day; $n=50$) for 30 days. Prior to drug administration, patients susceptible to placebo were excluded according to the results of its 7-day use. Withdrawal syndrome was evaluated within 10

*Центр №1: ФГУ «Московский НИИ психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (главный исследователь — д.м.н., проф. В.Н. Краснов; Д.Ю. Вельтишев, Г.Я. Каменецкая); центр №2: ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» (главный исследователь — д.м.н., проф. А.С. Аведисова; В.О. Чахава, Я.В. Малыгин); центр №3: ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (главный исследователь — д.м.н., проф. Н.Г. Незнамов; С.В. Полтораки, М.В. Фурсова); центр №4: ГУ «Научный центр психического здоровья РАМН» (главный исследователь — акад. А.Б. Смулевич; А.В. Андрищенко, О.А. Сиранчиева, Д.В. Романов); центр №5: ГУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» РАМН (главный исследователь — д.м.н., проф. Г.Г. Незнамов; С.А. Сюняков, Е.С. Телешова, Д.В. Чумаков, И.А. Давыдова, С.А. Гришин, Л.Э. Маметьева, Т.С. Сюняков)

days after completion of active therapy. The primary efficacy endpoint was the change of Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) total score. The scores of the Clinical Global Impression (CGI) Scale and the Sheehan Scale as secondary efficacy endpoints were analyzed. Drug safety was evaluated by assessment of adverse events.

Results. Afobazole and diazepam caused a significant reduction of HAMA total score. In the afobazole group, the reduction of anxiety exceeded that in the diazepam group (the difference in the total score changes was 2.93 [0.67; 5.19]; $p=0,01$). The proportion of patients with reduction of disease severity was 72% in the afobazole group and 58% in the diazepam group. After therapy completion, the proportion of patients with no or mild disorder in the afobazole group was significantly higher than that in the diazepam group (69 and 44%, respectively; $\chi^2=12.46$; $p=0,014$). There was a trend toward a higher subjective patient-rated estimate of the afobazole effect using the Sheehan scale. There were a total of 15 and 199 adverse events in the afobazole and diazepam groups, respectively. No manifestations of afobazole withdrawal syndrome were found. Diazepam withdrawal syndrome was observed in 34 (68%) patients.

Conclusion. Afobazole is an effective and safe drug to treat patients with GAD and AD and non-inferior than diazepam in the treatment of these disorders, however it is superior in terms of several variables, including the safety profile.

Keywords: anxiolytics, afobazole, fabomotizole, diazepam, generalized anxiety disorder, adjustment disorder, randomized clinical trial.

ДИ — доверительный интервал
ГТР — генерализованное тревожное расстройство
НЯ — нежелательные явления
РА — расстройства адаптации
ТР — тревожные расстройства

ФИС — форма информированного согласия
CGI — шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale)
НАМА — шкала Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale)

Тревожные расстройства (ТР) — одни из наиболее распространенных психических заболеваний, которые затрагивают $\frac{1}{3}$ населения, в том числе 33,7% лиц трудоспособного возраста [1]. В последних классификациях психических расстройств признана роль генерализованного тревожного расстройства (ГТР) как прототипа других нарушений тревожного спектра. Оно характеризуется нарастающей с возрастом частотой и тенденцией к хроническому течению [2]. К моменту первого визита к психиатру «средний» больной с ГТР страдает заболеванием, по разным оценкам, от 5 до 20 лет [3], что связано с неудовлетворительной выявляемостью данного заболевания и низкой осведомленностью о проблеме врачей и самих пациентов, воспринимающих заболевание в качестве естественных реакций на стрессогенные события либо как общемедицинские проблемы. При этом больные с ТР составляют 8% контингента первичного звена медицинской помощи [4]. ГТР в отсутствие лечения склонно переходить в хроническую форму и повышать риск возникновения психических и соматических расстройств, ассоциируется со снижением работоспособности и когнитивной дисфункцией [5, 6]. По данным ВОЗ, 27% больных с ГТР испытывают нарушения социального и профессионального функционирования, сопоставимые с наблюдающимися при больших депрессиях и хронических соматических заболеваниях [7].

В настоящее время сложились представления о том, что оптимальным для большинства больных с ТР является лечение в амбулаторных условиях без долгосрочного отрыва от профессиональной деятельности [8, 9]. В свою очередь это привело к возрастанию требований к безопасности и переносимости лекарственных средств и сохранности когнитивных способностей и функциональных возможностей при проведении терапии. С этих позиций оказывают мощное действие на проявления тревоги, но

вместе с тем обладающие поведенческой токсичностью и склонностью формировать зависимость, классические анксиолитические препараты, широта применения которых остается значительной, являются объектом критики в связи со все большим внедрением в практику терапии ТР других лекарственных средств (атипичных анксиолитиков, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и серотонина и норадреналина). Это связано с тем, что применение этих препаратов сопровождается развитием различных нежелательных эффектов, ограничивающих возможности оптимального функционирования [10].

В связи с этим сформировалась принципиально новая парадигма создания средств, оптимальных для лечения ТР, направленная на достижение компромисса между мощностью анксиолитического действия и сохранностью повседневного функционирования [11]. При этом достижения фармакологии, биологической психиатрии, фармакогенетики и иных биологических дисциплин определили современные фундаментальные представления о новых перспективных мишенях фармакологической коррекции тревоги [12]. Одним из таких направлений является создание средств, предотвращающих и корригирующих обусловленное стрессом снижение связывающей способности бензодиазепинового участка рецептора ГАМК-А [13, 14], обнаруженное в экспериментальных исследованиях и у больных с ТР [15–17]. В рамках данного направления в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Зукосова» создан препарат афобазол (МНН: фабомотизол) [13, 18].

В соответствии с решением №116 от 24 марта 2005 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2005 г. проведено регистрационное многоцентровое клиническое исследование (III фазы) по оценке безопасности и терапевтической эффективности препарата афобазола

Сведения об авторах:

Незнамов Григорий Георгиевич — д.м.н., проф., зав. лаб. клинической психофармакологии

Контактная информация:

Сюняков Тимур Сергеевич — к.м.н., с.н.с. лаб. клинической психофармакологии; e-mail: sjunja@bk.ru

0,005 г (таблетки) в качестве анксиолитического средства у больных с ТР и расстройствами адаптации — РА (рандомизированное, сравнительное с диазепамом).

Результаты данного исследования частично опубликованы [19—21], но их обобщение до настоящего времени не проведено, что ограничивает статистическую мощность исследования и доказательную ценность полученных результатов. Задачей настоящей публикации является анализ всей совокупности данных, полученных в ходе многоцентрового клинического исследования афобазола*.

Материалы и методы

Общая характеристика и структура исследования. Исследование проводилось с апреля по сентябрь 2005 г. в 5 исследовательских центрах: ФГУ «Московский НИИ психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ГУ «Научный центр психического здоровья РАМН», ГУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» Российской академии медицинских наук.

В исследование отбирали пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозами «генерализованное тревожное расстройство» и «расстройство адаптации» в соответствии с критериями DSM-IV с простой структурой тревожного синдрома, без сопутствующих фобических, ипохондрических, деперсонализационных и других психических расстройств, а также органических, эндогенных психических заболеваний и эпилепсии в анамнезе, с выраженностью тревоги не менее 18 баллов по шкале оценки тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale — HAMA), не принимавших препаратов с психотропной активностью на протяжении не менее 1 нед до начала исследования. Не включали больных с текущими соматическими и неврологическими заболеваниями в стадии обострения, при которых требуется лекарственная терапия, с выраженными нарушениями ночного сна, беременных и женщин в периоде грудного вскармливания, больных, участвовавших в данном исследовании или одновременно в любом другом медицинском исследовании.

Пациентов включали в исследование после подписания ими одобренной этическим комитетом Формы информированного согласия (ФИС). Прежде чем подписать ФИС, пациенты имели достаточно времени, чтобы ознакомиться с информацией для пациента и задать исследователю все интересующие его вопросы об участии в исследовании.

Структура исследования отражена на рис. 1. Каждый пациент, включенный в исследование, после завершения скринингового обследования в течение 7 дней получал плацебо. Пациентов с 30% и более выраженным снижением оценки по шкале HAMA признавали чувствительными к плацебо и исключали из исследования. Особенности действия и эффективности афобазола и препарата сравнения изучены у нечувствительных к плацебо больных.

По завершении периода приема плацебо (III визит) каждому пациенту, не отвечающему критериям ответа на плацебо, присваивали индивидуальный идентификационный код. Пациенты распределялись в терапевтические группы афобазола (30 мг/сут,

по 10 мг 3 раза в день) или диазепама (30 мг/сут, по 10 мг 3 раза в день) в соответствии с порядковым номером включения пациента в исследование в каждом центре. Каждый 3-й пациент распределялся в терапевтическую группу больных, принимающих диазепам. Соотношение больных, принимающих афобазол и диазепам, составляло 2:1. Период применения афобазола или диазепама составил 30 дней (с III по VIII визиты). По завершении основной фазы исследования после прекращения приема препаратов проводилось 10-дневное изучение развития синдрома отмены на фоне применения плацебо.

Методы. Перед началом и в ходе исследования во время каждого визита для оценки выраженности тревоги использовали шкалу НАМА, для оценки тяжести состояния и выраженности терапевтических изменений — шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale — CGI) и шкалу самооценки улучшения Шихана; на каждом визите проводили регистрацию и оценку нежелательных явлений. Через 10 дней после отмены афобазола или диазепама выполняли обследование с помощью врачебного теста по синдрому отмены. Соматоневрологическое обследование, оценку витальных показателей (частота сердечных сокращений, артериальное давление) и клинический и биохимический анализ крови и анализ мочи проводили при скрининговом обследовании пациентов и во время визита завершения активной терапии.

Статистические методы. *Параметры эффективности.* Для решения задач исследования в качестве основного оцениваемого параметра принят стандартный параметр эффективности, используемый в сравнительных исследованиях: среднее различие средних изменений суммарной оценки по шкале НАМА к моменту VIII визита по сравнению с фоновым визитом (0-й день исследования) [22, 23]. В качестве дополнительных критериев эффективности выступали доли больных с высокими терапевтическими оценками по подшкалам «Тяжесть заболевания» и «Общее улучшение» шкалы CGI, доли больных с высокими терапевтическими результатами по Шкале самооценки пациентами улучшения своего состояния (по Шихану).

Статистический анализ. Для представления данных использовали методы описательной статистики. При этом в отношении непрерывных переменных указывали средние арифметические значения (M) и средние квадратичные отклонения (σ), в отношении качественных переменных указывали частоту и проценты. Для обработки пропущенных значений применяли метод LOCF.

Для анализа основного оцениваемого параметра, а также других непрерывных переменных использовали двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением LSD-теста для оценки внутригрупповых и межгрупповых различий.

В рамках апостериорного анализа оценивали изменения суммарной оценки по шкале НАМА на 30-й день терапии по сравнению с фоном (Δ) и производили расчет среднего различия и 95% доверительных интервалов (ДИ) этих изменений между терапевтическими группами афобазола и диазепама. На их основе рассчитывали формализованный показатель стандартного размера эффекта влияния афобазола на состояние больных по сравнению с диазепамом (d Коэна) и соответствующий показатель, отражающий число больных, которых необходимо пролечить при помощи исследуемого препарата, чтобы один больной получил достоверную выгоду по сравнению с больными, получающими сравниваемый препарат (NNT — number needed to treat). Коэффициент d Коэна вычисляли по формуле

$$d = \frac{\Delta_{\text{афобазол}} - \Delta_{\text{диазепам}}}{\sigma(\Delta_{\text{по всем больным}})}$$

Использовали стандартную интерпретацию размера эффекта: малый (0,2—0,3), средний (~0,5) и большой (~0,8) [24].

Для оценки категориальных дополнительных параметров эффективности формировали таблицы сопряженности, анализ достоверности изменений выполняли с использованием метода МакНемара. Анализ различий распределения категориальных переменных проводили с помощью критерия Пирсона χ^2 .

Представление данных по безопасности осуществляли путем анализа зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) с

*«Клиническое исследование (III фаза) безопасности и терапевтической эффективности препарата афобазол 0,005 г таблетки в качестве анксиолитического средства у больных с генерализованными тревожными расстройствами и расстройствами адаптации (рандомизированное, сравнительное с диазепамом исследование)».

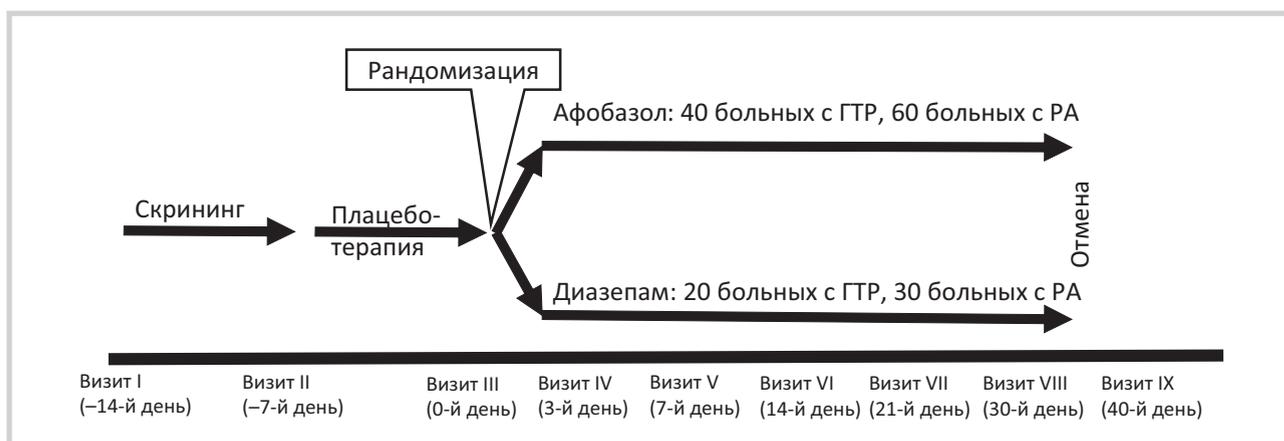


Рис. 1. Графическая схема исследования.

характеристикой частоты возникновения НЯ и числа больных, у которых возникали НЯ.

Использовали статистический уровень достоверности $p < 0,05$ с учетом коррекции Бонферрони на множественные сравнения там, где необходимо.

Результаты

Характеристика изученной выборки. Всего информированное согласие подписал 161 пациент. В периодах скринингового обследования и приёма плацебо из исследования исключены 11 пациентов в связи с несоответствием критериям включения или чувствительностью к плацебо. Из получавших терапию 150 пациентов исследование завершили 148; 1 пациент исключен из исследования после завершения VI визита (14-й день терапии) и 1 пациент — после завершения активной терапии (VIII визит, 30-й день исследования) из-за НЯ — оба пациента с ГТР, принимавшие диазепам.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Группы больных, получавших афобазол и диазепам, по приведенным характеристикам статистически значимо не различались. В качестве отражения того, что в исследование отбирались больные с однородными синдромами и простыми по структуре ТР, группы пациентов с ГТР и РА различались только по выраженности суммарной оценки тревоги по шкале НАМА и длительности текущего состояния (в соответствии с диагностическими критериями, продолжительность состояния РА и ГТР составляет менее и более 6 мес соответственно).

Изменения психического состояния при применении афобазола и диазепама. При применении афобазола и диазепама у обследованных больных с ГТР и РА отмечалась сходная по направленности динамика показателей психического состояния (табл. 2). Однако имелись и различия — прежде всего, в более полной редукции тревоги и связанной с ней симптоматики у больных, получавших афобазол. При применении афобазола с первых дней терапии регистрировалось уменьшение выраженности аффекта тревоги, беспокойства, тревожных ожиданий, ошущения напряженности с неспособностью расслабиться и сопутствующих им поведенческих изменений. Вслед за редук-

цией основных эмоциональных проявлений к окончанию 1-й недели лечения существенную динамику претерпел целый комплекс проявлений тревожного синдрома в виде сочетанного улучшения нарушенного сна, внимания и памяти, а также пониженного настроения и соматовегетативных симптомов. Затем клинически значимая терапевтическая динамика распространилась на соматизированные (сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные) проявления тревоги. Позже других позитивные статистически значимые изменения регистрировались в отношении респираторных и генитоуринарных компонентов соматизированной тревоги — т.е. проявлений, фоновая выраженность которых была относительно небольшой.

Несколько иная картина отмечалась при применении диазепама (см. табл. 2). В первые дни наблюдалось уменьшение выраженности как эмоциональных, так и поведенческих проявлений тревожного напряжения, которое сочеталось с редукцией соматических проявлений тревоги, в том числе мышечных и сердечно-сосудистых. К концу 1-й недели терапии существенно улучшались засыпание, глубина и длительность ночного сна и уменьшались проявления вегетативной дисфункции. Респираторные и желудочно-кишечные симптомы тревоги при терапии диазепамом претерпели статистически значимую положительную динамику к концу 3-й недели терапии. Применение диазепама не приводило к достоверному улучшению когнитивных функций, уменьшению гипотимии, генитоуринарных и соматосенсорных (звон в ушах, нечеткость зрения и др.) расстройств.

Основной параметр эффективности. В табл. 3 приведены данные о динамике суммарного балла тревоги, по шкале НАМА при лечении пациентов с ГТР и РА афобазолом и диазепамом. В обеих терапевтических группах достоверное снижение редукции данного показателя отмечалось с 3-го дня терапии. По результатам анализа ANOVA можно судить о том, что влияние препаратов на суммарный показатель тревоги различалось (выявлено достоверное влияние взаимодействия между параметрами препарата и периодом исследования на изменение суммарного балла тревоги, оцениваемой по шкале НАМА: λ Уилкса 0,776; $F=6,794$; $p=0,000$). При этом реализация терапевтического действия препаратов оказалась однотипной у

Таблица 1. Общая характеристика изученной выборки исследованных больных

Параметр	Афобазол (n=100)	Диазепам (n=50)	Итого (n=150)
Возраст, годы	40,56±11,23	38,22±9,59	39,78±10,74
Возраст на начало заболевания, годы	39,77±11,58	37,56±9,69	39,03±11,00
Продолжительность заболевания, мес	10,22±15,65	10,42±13,27	10,28±14,85
Пол, абс. число (%):			
ж	65 (65)	30 (60)	95 (63,3)
м	35 (35)	20 (40)	55 (36,7)
Тревожное настроение	2,82±0,64	2,64±0,72	
Напряженность	2,87±0,63	2,72±0,67	
Страхи	0,91±1,20	0,94±1,10	
Бессонница	2,19±0,91	2,08±0,92	
Когнитивные нарушения	1,96±1,06	1,68±0,98	
Депрессивное настроение	1,62±1,01	1,54±0,97	
Соматические (мышечные) симптомы	1,82±0,98	2,10±0,93	
Соматические (сенсорные) симптомы	1,86±1,19	1,78±1,04	
Сердечно-сосудистые симптомы	1,73±1,11	1,72±0,90	
Дыхательные симптомы	1,10±1,11	1,34±1,12	
Желудочно-кишечные симптомы	1,45±1,02	1,56±1,03	
Генитоуринарные симптомы	0,95±1,07	1,02±1,06	
Вегетативные симптомы	2,11±0,83	2,12±0,75	
Поведение во время беседы	1,87±0,90	2,10±0,81	
Суммарная оценка по шкале НАМА, баллы	25,26±6,84	25,34±6,74	
Тяжесть заболевания по шкале CGI, баллы	4,00±0,00	4,00±0,00	

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное квадратичное отклонение, если не указано другое.

больных с ГТР и РА, поскольку после внесения в модель переменной диагноза (ГТР и РА) статистически значимые различия исчезли (λ Уилкса 0,971; $F=0,692$; $p=0,656$).

Апостериорный анализ различий влияния афобазола и диазепама на динамику суммарной оценки по шкале НАМА в разные периоды исследования по сравнению с фоном (рис. 2) показал, что на 3-й день терапии диазепам статистически значимо превосходил афобазол ($-1,3$ при 95% ДИ от $-2,4$ до $-0,1$), а к 7-му дню это преимущество исчезало. К 14-му и 21-му дням терапии увеличивалось преимущество афобазола, к 30-му дню оно достигло статистической значимости (среднее различие 2,93 при 95% ДИ от 0,67 до 5,19; $p<0,01$).

Чтобы формализовать величину данных различий, мы рассчитали размер эффекта (d Коэна) и показатель NNT. Изменениям суммарной оценки по шкале НАМА при применении афобазола по сравнению с диазепамом (см. табл. 3) соответствует размер эффекта 0,474 (d Коэна с учетом коррекции), и данное значение попадает в зону желательных эффектов, а также свидетельствует об умеренном преимуществе афобазола перед диазепамом. При этом скорректированный показатель NNT для афобазола по сравнению с плацебо равен 3,809. Это свидетельствует о том, что в среднем у каждого четвертого пролеченного афобазолом пациента отмечена существенная выгода по сравнению с пациентами, получавшими диазепам, в отношении снижения суммарного показателя тревоги по шкале НАМА. Подобные значения показателя NNT и размера эффекта соответствуют (по данным литературы) преимуществу эффективного препарата перед плацебо при метаанализах классических плацебо-контролируемых исследований ТР и депрессивных расстройств.

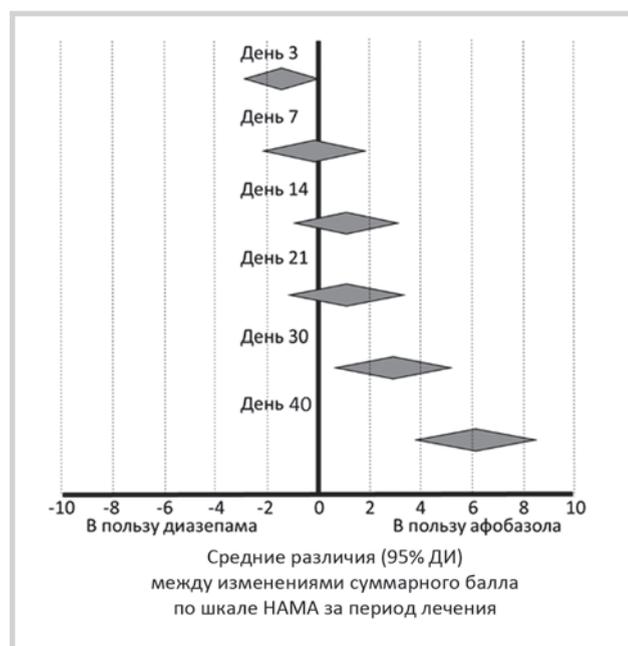


Рис. 2. Средние различия между изменениями суммарной оценки по шкале НАМА за период лечения.

Дополнительные параметры эффективности. Для оценки особенностей терапевтического действия афобазола и диазепама у исследованных больных с ГТР и РА проведен сравнительный анализ динамики отдельных показателей

Таблица 2. Динамика показателей шкалы НАМА при применении афобазола и диазепам у исследованных больных

Показатель	Визит (день терапии)								
	III визит (0-й день)	VI визит (3-й день)	V визит (7-й день)	IV визит (14-й день)	VII визит (21-й день)	VIII визит (30-й день)	IX визит (40-й день)		
Тревожное настроение	2,82±0,64	2,38±0,87*	2,10±0,75*	1,71±0,86*	1,38±0,92*	1,02±0,84*	0,88±0,84*		
Напряженность	2,87±0,63	2,47±0,86*	2,03±0,81*	1,80±0,84*	1,44±0,86*	1,12±0,81*	0,97±0,81*		
Страх	0,91±1,20	0,90±1,17	0,75±1,03	0,62±0,91	0,47±0,73*	0,48±0,73	0,33±0,59*		
Бессонница	2,19±0,91	1,94±0,99	1,74±0,92*	1,46±0,95*	1,27±1,01*	0,89±0,85*	0,75±0,83*		
Когнитивные нарушения	1,96±1,06	1,80±1,03	1,45±1,06*	1,27±1,02*	0,97±0,86*	0,77±0,79*	0,72±0,77*		
Депрессивное настроение	1,62±1,01	1,29±1,01	1,15±1,00*	0,99±0,97*	0,76±0,85*	0,64±0,81*	0,46±0,63*		
Соматические (мышечные) симптомы	1,82±0,98	1,60±1,03	1,44±0,99	1,14±0,92*	0,90±0,90	0,67±0,77*	0,46±0,64*		
Соматические (сенсорные) симптомы	1,86±1,19	1,42±1,07	1,25±1,04*	1,11±1,03*	0,89±0,95*	0,67±0,78*	0,56±0,76*		
Сердечно-сосудистые симптомы	1,73±1,11	1,44±1,09	1,27±1,10	0,97±1,00*	0,81±0,92*	0,51±0,72*	0,53±0,74*		
Дыхательные симптомы	1,10±1,11	1,00±1,03	0,79±1,00	0,70±0,94	0,60±0,83*	0,45±0,70*	0,36±0,63*		
Желудочно-кишечные симптомы	1,45±1,02	1,20±1,02	1,12±0,96	0,96±0,93*	0,78±0,84*	0,63±0,72*	0,57±0,67*		
Генитоуринарные симптомы	0,95±1,07	0,87±1,01	0,71±0,98	0,60±0,88	0,52±0,76*	0,47±0,74*	0,34±0,67*		
Вегетативные симптомы	2,11±0,83	1,91±0,88	1,62±0,89*	1,37±0,87*	1,22±0,86*	0,98±0,75*	0,84±0,71*		
Поведение во время беседы	1,87±0,90	1,47±0,93*	1,24±0,90*	1,05±0,91*	0,81±0,75*	0,57±0,73*	0,47±0,67*		
Тревожное настроение	2,64±0,72	2,04±0,88*	1,90±0,81*	1,64±0,85*	1,33±0,83*	1,12±0,86*	1,46±0,85*		
Напряженность	2,72±0,67	2,10±0,76*	2,02±0,77*	1,78±0,84*	1,37±0,81*	1,27±0,67*	1,56±0,77*		
Страх	0,94±1,10	0,88±1,02	0,82±0,96	0,62±0,88	0,55±0,74	0,63±0,83	0,63±0,82		
Бессонница	2,08±0,92	1,48±1,03	1,34±0,94*	1,22±0,93*	1,14±0,96*	0,90±0,77*	1,31±0,97*		
Когнитивные нарушения	1,68±0,98	1,76±0,98	1,76±1,06	1,78±1,02	1,55±0,89	1,51±0,92	1,27±0,82		
Депрессивное настроение	1,54±0,97	1,38±1,01	1,38±1,01	1,26±0,92	1,00±0,89	0,96±0,73*	1,10±0,81		
Соматические (мышечные) симптомы	2,10±0,93	1,32±0,98*	1,02±1,00*	0,72±0,88*	0,67±0,80*	0,61±0,89*	0,85±0,92*		
Соматические (сенсорные) симптомы	1,78±1,04	1,70±0,99	1,62±0,88	1,66±0,98	1,35±0,93	1,22±0,85	1,08±0,94		
Сердечно-сосудистые симптомы	1,72±0,90	1,08±0,99*	1,08±0,97*	0,88±0,94*	0,80±0,84*	0,71±0,84*	0,83±0,95*		
Дыхательные симптомы	1,34±1,12	1,02±1,06	0,84±0,98	0,84±0,98	0,61±0,79*	0,55±0,77*	0,73±0,92		
Желудочно-кишечные симптомы	1,56±1,03	1,38±1,03	1,22±1,06	1,04±1,01	0,94±0,92*	0,84±0,83*	0,83±0,83*		
Генитоуринарные симптомы	1,02±1,06	0,86±0,99	0,76±0,96	0,72±0,97	0,61±0,89	0,57±0,89	0,52±0,90		
Вегетативные симптомы	2,12±0,75	1,90±0,74	1,64±0,78*	1,66±0,82	1,39±0,79*	1,24±0,78*	1,23±0,83*		
Поведение во время беседы	2,10±0,81	1,50±0,81*	1,24±0,89*	1,10±0,95*	0,82±0,81*	0,82±0,88*	1,00±1,05*		

Примечание. * — достоверное различие с фоном при $p < 0,05$ (ANOVA, LSD-тест).

Таблица 3. Динамика суммарной оценки по шкале НАМА у больных ГТР и РА (n=150) при применении афобазола и диазепама

Визит (день терапии)	афобазол		диазепам	
	$M \pm \sigma$	изменение $\pm \sigma$	$M \pm \sigma$	изменение ($\pm \sigma$)
III (0-й день, фон)	25,26±6,84		25,34±6,74	
IV (3-й день)	21,69±7,48*	3,57±3,72	20,40±7,08*	4,94 ±5,07
V (7-й день)	18,66±7,49*	6,60±5,31	18,64±7,25*	6,70±6,05
VI (14-й день)	15,75±7,65*	9,51±5,42	16,92±7,42*	8,42±6,05
VII (21-й день)	12,82±6,95*	12,44±6,40	14,12±6,94*	11,32±6,60
VIII (30-й день, завершение)	9,87±6,27*	15,39±6,68	12,96±6,56*	12,46±6,45
IX (40-й день)	8,24±5,43*	17,02±6,61	14,42±8,35*	10,82±6,93

Примечание* — статистически значимые различия с фоном ($p < 0,05$; t -тест).

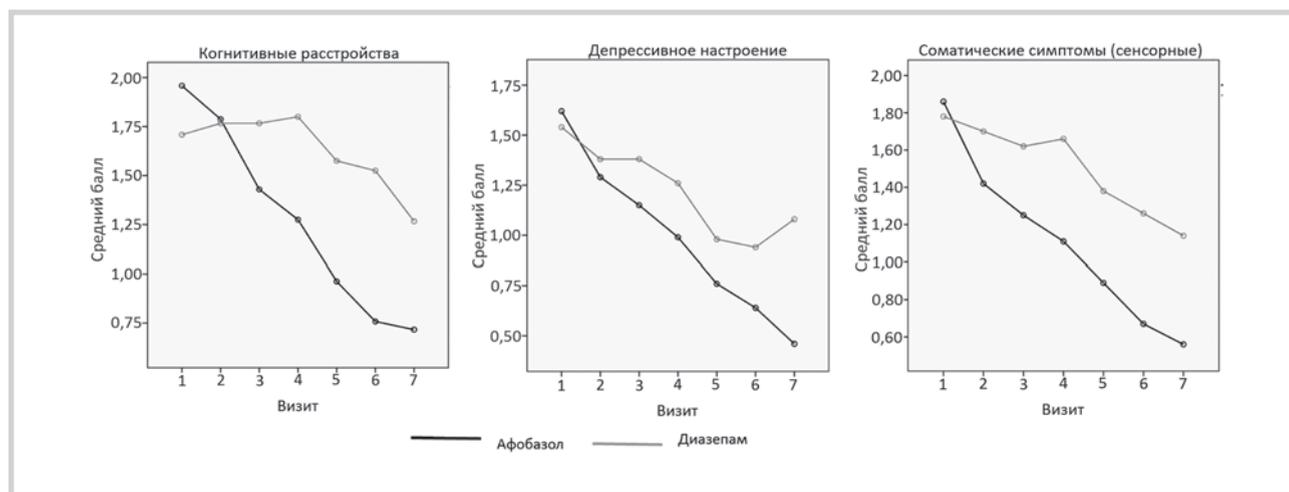


Рис. 3. Динамика показателей «Когнитивные расстройства», «Депрессивное настроение» и «Соматические симптомы (сенсорные)» шкалы НАМА при применении афобазола и диазепама.

шкалы НАМА, отражающих различные параметры состояния (табл. 4). Приведенные в табл. 4 данные свидетельствуют, что у исследованных больных действие афобазола и диазепама статистически значимо не различалось по влиянию на показатели, отражающие психический компонент тревоги (тревожное настроение, напряжение, страхи).

Важные и устойчивые различия между терапевтическими группами по выраженности изменений выявлены по показателям «Когнитивные нарушения», «Депрессивное настроение», «Соматические (мышечные) симптомы» и «Соматические (сенсорные) симптомы» (см. табл. 4). При этом наиболее выраженное улучшение по показателям «Когнитивные нарушения», «Депрессивное настроение» и «Соматические (сенсорные) симптомы» отмечено при действии афобазола, а по пункту «Соматические (мышечные) симптомы» — диазепама. В первые дни терапии действие диазепама превосходило эффекты афобазола по влиянию на показатели «Бессонница», «Сердечно-сосудистые симптомы» и «Дыхательные симптомы», но с 7-го дня эти различия исчезали.

Особенности терапевтических изменений показателей «Когнитивные расстройства», «Депрессивное настроение» и «Соматические симптомы (сенсорные)» шкалы НАМА при применении афобазола и диазепама приведе-

ны на рис. 3. Выявленные различия согласуются с особенностями фармакологической активности и терапевтического действия диазепама, обладающего поведенческой токсичностью, которая обусловлена, прежде всего, его гипноседативными и миорелаксантами свойствами [25, 26]. Напротив, при применении афобазола показатели «Депрессивное настроение» и «Соматические симптомы (сенсорные)» уменьшались наиболее быстро по сравнению с остальными симптомами (в том числе по сравнению с показателями, отражающими тревожное настроение и напряжение) при оценке их снижения, выраженного в процентах (табл. 5). Эти данные позволяют полагать, что афобазол в отсутствие гипноседативного эффекта оказывает мягкое активирующее действие, которое подтверждено в последующих клинических исследованиях [27, 28].

Время достижения 50% редукции показателей по шкале НАМА. При всей условности использования критерия 50% снижения отдельных показателей при анализе эффективности психотропных средств вполне адекватно его применение при сравнительной оценке действия разных препаратов. Анализ времени регистрации 50% редукции суммарного балла по шкале НАМА показал, что при применении афобазола она была достигнута на последнем визите активной терапии, тогда как при применении диазепама данный критерий достигнут не был.

Таблица 4. Средние различия изменений показателей шкалы НАМА при терапии афобазолом и диазепамом у исследованных больных

Показатель	Визит (день терапии)						IV визит (3-й день)		V визит (7-й день)		VI визит (14-й день)		VII визит (21-й день)		VIII визит (30-й день, завершение)		IX визит (40-й день)				
	Δ		p		Δ		p		Δ		p		Δ		p		Δ		p		
	Δ	p	Δ	p	Δ	p	Δ	p	Δ	p	Δ	p	Δ	p	Δ	p	Δ	p	Δ	p	
Тревожное настроение	-0,160 (-0,413; 0,093)	0,213	-0,020 (-0,290; 0,250)	0,884	0,110 (-0,198; 0,418)	0,481	0,100 (-0,240; 0,440)	0,562	0,260 (-0,087; 0,607)	0,141	0,760* (0,440; 1,080)	0,000									
Напряженность	-0,220 (-0,465; 0,025)	0,078	0,140 (-0,121; 0,401)	0,291	0,130 (-0,167; 0,427)	0,388	0,070 (-0,265; 0,405)	0,681	0,290 (-0,022; 0,602)	0,068	0,740* (0,415; 1,065)	0,000									
Страхи	-0,050 (-0,193; 0,093)	0,490	0,040 (-0,164; 0,244)	0,699	-0,030 (-0,247; 0,187)	0,785	0,040 (-0,228; 0,308)	0,768	0,110 (-0,162; 0,382)	0,425	0,280 (-0,008; 0,568)	0,057									
Бессонница	-0,350* (-0,612; -0,088)	0,009	-0,290 (-0,611; 0,031)	0,076	-0,130 (-0,430; 0,170)	0,393	-0,040 (-0,393; 0,313)	0,823	0,100 (-0,283; 0,483)	0,606	0,660* (0,265; 1,055)	0,001									
Когнитивные нарушения	0,240* (0,013; 0,467)	0,038	0,590* (0,291; 0,889)	0,000	0,790* (0,498; 1,082)	0,000	0,890* (0,558; 1,222)	0,000	1,050* (0,732; 1,368)	0,000	0,860* (0,537; 1,183)	0,000									
Депрессивное настроение	0,170 (-0,053; 0,393)	0,134	0,310* (0,053; 0,567)	0,019	0,350* (0,072; 0,628)	0,014	0,300 (-0,006; 0,606)	0,055	0,380* (0,072; 0,688)	0,016	0,700* (0,392; 1,008)	0,000									
Соматические (мышечные) симптомы	-0,560* (-0,829; -0,291)	0,000	-0,700* (-0,999; -0,401)	0,000	-0,700* (-0,997; -0,403)	0,000	-0,520* (-0,871; -0,169)	0,004	-0,350* (-0,698; -0,002)	0,049	0,140 (-0,175; 0,455)	0,382									
Соматические (сенсорные) симптомы	0,360* (0,078; 0,642)	0,013	0,450* (0,114; 0,786)	0,009	0,630* (0,285; 0,975)	0,000	0,570* (0,220; 0,920)	0,002	0,670* (0,301; 1,039)	0,000	0,660* (0,290; 1,008)	0,001									
Сердечно-сосудистые симптомы	-0,350* (-0,611; -0,089)	0,009	-0,180 (-0,494; 0,134)	0,259	-0,080 (-0,397; 0,237)	0,619	-0,020 (-0,336; 0,296)	0,901	0,200 (-0,116; 0,516)	0,213	0,320* (0,015; 0,625)	0,040									
Дыхательные симптомы	-0,220* (-0,434; -0,006)	0,044	-0,190 (-0,498; 0,118)	0,225	-0,100 (-0,385; 0,185)	0,489	-0,240 (-0,552; 0,072)	0,130	-0,150 (-0,474; 0,174)	0,362	0,120 (-0,179; 0,419)	0,429									
Желудочно-кишечные симптомы	0,070 (-0,141; 0,281)	0,513	-0,010 (-0,282; 0,262)	0,942	-0,030 (-0,293; 0,233)	0,822	0,030 (-0,259; 0,319)	0,838	0,080 (-0,221; 0,381)	0,600	0,120 (-0,217; 0,457)	0,483									
Генитourинарные симптомы	-0,080 (-0,249; 0,089)	0,351	-0,020 (-0,268; 0,228)	0,874	0,050 (-0,207; 0,307)	0,701	0,050 (-0,211; 0,311)	0,706	0,060 (-0,245; 0,365)	0,698	0,150 (-0,153; 0,453)	0,330									
Вегетативные симптомы	-0,020 (-0,235; 0,195)	0,855	0,010 (-0,273; 0,293)	0,945	0,280 (-0,015; 0,575)	0,062	0,130 (-0,179; 0,439)	0,408	0,230 (-0,073; 0,533)	0,135	0,370* (0,080; 0,660)	0,013									
Поведение во время беседы	-0,200 (-0,484; 0,084)	0,166	-0,230 (-0,585; 0,125)	0,203	-0,180 (-0,545; 0,185)	0,332	-0,240 (-0,578; 0,098)	0,162	0,000 (-0,364; 0,364)	1,000	0,320 (-0,015; 0,655)	0,061									

Примечание* — статистически значимые различия между терапевтическими группами; Δ — различие изменения значений между терапевтическими группами. Отрицательные значения различий свидетельствуют о преимуществе диазепам, а положительные — афобазола.

Сходная картина имелась по времени наступления 50% редукции по отдельным показателям шкалы НАМА (см. табл. 5). При применении афобазола по сравнению с диазепамом на 14-й день терапии редукция >50% достигалась по большему числу показателей шкалы НАМА (7 и 4 соответственно), хотя при применении диазепама уже с 3-го дня терапии отмечалось более чем 50% редукция по показателю «Соматические (мышечные) симптомы». К завершению курса терапии при применении афобазола 50% редукция не была достигнута лишь по одному пункту шкалы («Страхи»), тогда как при применении диазепама — по 8 пунктам.

Эффективность терапии — интегральная оценка результатов. Наряду с отдельными показателями действия афобазола и диазепама, большое значение для характеристики терапевтического ответа у больных с ГТР и РА имела оценка результатов лечения. Результаты анализа свидетельствуют, что в обеих терапевтических группах доля больных, у которых за время терапии уменьшилась тяжесть состояния, достоверно превосходила долю пациентов без клинически значимых изменений (афобазол: $\chi^2=70,014$, $p=0,000$; диазепам: $\chi^2=27,034$, $p=0,000$ метод МакНемара).

При этом отмечается существенное превосходство афобазола по сравнению с диазепамом. На 30-й день доля больных, у которых степень тяжести заболевания уменьшилась с высокой до низкой, в подгруппе афобазола составила 72%, в подгруппе диазепама 58%; доля больных с «Отсутствием заболевания» или «Пограничным заболеванием» составила в подгруппе афобазола 69%, а в подгруппе диазепама — 44% (табл. 6). Данное различие является статистически значимым ($\chi^2=12,46$; $p=0,014$).

Аналогичные данные получены при анализе подшкалы «Общее улучшение» шкалы CGI: начиная с VI визита (14-й день), различия между препаратами по соотношению больных с разными оценками по подшкале имели тенденцию к статистически достоверным различиям между терапевтическими группами (табл. 7).

Данные оценки эффективности афобазола и диазепама по шкале CGI принципиально согласуются с субъективной оценкой больными эффективности препаратов с использованием Шкалы самооценки пациентом своего общего улучшения (по Шихану) (табл. 8). Различия самооценки улучшения своего состояния при применении афобазола и препарата сравнения определялись на уровне тенденции к статистической достоверности ($p=0,09$). В группе афобазола самооценка улучшения «Умеренно улучшилось» и более высокие результаты зарегистрированы у 83% больных по сравнению с 64% в группе диазепама, и эти различия являются статистически значимыми (χ^2 с поправкой Йейтса=5,707; $p<0,05$). Отсутствие улучшения или ухудшение состояния наблюдались у 2 и 8% пациентов в группах афобазола и диазепама соответственно.

Таким образом, анализ данных Шкалы самооценки пациентами своего общего улучшения (по Шихану) также выявил превосходство афобазола над диазепамом, что принципиально согласуется с результатами анализа других параметров эффективности.

Динамика состояния пациентов после завершения терапии. После завершения периода активной терапии проводился 10-дневный период наблюдения, в течение

Таблица 5. Процент снижения фоновых значений показателей шкалы НАМА при применении афобазола и диазепама

Показатель	афобазол										диазепам									
	IV (3-й день)	V (7-й день)	VI (14-й день)	VII (21-й день)	VIII (30-й день)	IX (40-й день)	IV (3-й день)	V (7-й день)	VI (14-й день)	VII (21-й день)	VIII (30-й день)	IX (40-й день)	IV (3-й день)	V (7-й день)	VI (14-й день)	VII (21-й день)	VIII (30-й день)	IX (40-й день)		
Тревожное настроение	-15,6	-25,5	-39,4	-51,1	-63,8	-68,8	-22,7	-28,0	-37,9	-49,8	-57,5	-44,8	-22,7	-28,0	-37,9	-49,8	-57,5	-44,8		
Напряженность	-13,9	-29,3	-37,3	-49,8	-61,0	-66,2	-22,8	-25,7	-34,6	-49,7	-53,5	-42,6	-22,8	-25,7	-34,6	-49,7	-53,5	-42,6		
Страхи	-1,1	-17,6	-31,9	-48,4	-47,3	-63,7	-6,4	-12,8	-34,0	-41,4	-32,7	-33,5	-6,4	-12,8	-34,0	-41,4	-32,7	-33,5		
Бессонница	-11,4	-20,5	-33,3	-42,0	-59,4	-65,8	-28,8	-35,6	-41,3	-45,1	-56,8	-36,9	-28,8	-35,6	-41,3	-45,1	-56,8	-36,9		
Когнитивные нарушения	-8,2	-26,0	-35,2	-50,5	-60,7	-63,3	4,8	4,8	6,0	-7,7	-10,1	-24,4	4,8	4,8	6,0	-7,7	-10,1	-24,4		
Депрессивное настроение	-20,4	-29,0	-38,9	-53,1	-60,5	-71,6	-10,4	-10,4	-18,2	-35,1	-37,7	-28,3	-10,4	-10,4	-18,2	-35,1	-37,7	-28,3		
Соматические (мышечные) симптомы	-12,1	-20,9	-37,4	-50,5	-63,2	-74,7	-37,1	-51,4	-65,7	-67,9	-70,8	-59,3	-37,1	-51,4	-65,7	-67,9	-70,8	-59,3		
Соматические (сенсорные) симптомы	-23,7	-32,8	-40,3	-52,2	-64,0	-69,9	-4,5	-9,0	-6,7	-24,3	-31,2	-39,1	-4,5	-9,0	-6,7	-24,3	-31,2	-39,1		
Сердечно-сосудистые симптомы	-16,8	-26,6	-43,9	-53,2	-70,5	-69,4	-37,2	-37,2	-48,8	-53,7	-58,5	-51,6	-37,2	-37,2	-48,8	-53,7	-58,5	-51,6		
Дыхательные симптомы	-9,1	-28,2	-36,4	-45,5	-59,1	-67,3	-23,9	-37,3	-37,3	-54,3	-58,9	-45,6	-23,9	-37,3	-37,3	-54,3	-58,9	-45,6		
Желудочно-кишечные симптомы	-17,2	-22,8	-33,8	-46,2	-56,6	-60,7	-11,5	-21,8	-33,3	-39,8	-46,4	-46,6	-11,5	-21,8	-33,3	-39,8	-46,4	-46,6		
Генитоуринарные симптомы	-8,4	-25,3	-36,8	-45,3	-50,5	-64,2	-15,7	-25,5	-29,4	-40,0	-44,0	-48,9	-15,7	-25,5	-29,4	-40,0	-44,0	-48,9		
Вегетативные симптомы	-9,5	-23,2	-35,1	-42,2	-53,6	-60,2	-10,4	-22,6	-21,7	-34,5	-42,0	-42,0	-10,4	-22,6	-21,7	-34,5	-42,0	-42,0		
Поведение во время беседы	-21,4	-33,7	-43,9	-56,7	-69,5	-74,9	-28,6	-41,0	-47,6	-61,1	-61,1	-52,4	-28,6	-41,0	-47,6	-61,1	-61,1	-52,4		
Суммарная оценка, баллы	-14,1	-26,1	-37,6	-49,2	-60,9	-67,4	-19,5	-26,4	-33,2	-44,3	-48,9	-43,1	-19,5	-26,4	-33,2	-44,3	-48,9	-43,1		

Примечание. Выделены случаи снижения показателей более 50%.

Таблица 6. Распределение больных по показателям подшкалы «Тяжесть заболевания» шкалы CGI в процессе терапии афобазолом и диазепамом, %

Препарат	Показатель	Визит (день терапии)						
		III визит (0-й день)	IV визит (3-й день)	V визит (7-й день)	VI визит (14-й день)	VII визит (21-й день)	VIII визит (30-й день)	IX визит (40-й день)
афобазол	Нормален, не болен	0	0	2	2	13	30	45
	Пограничное состояние	0	6	9	26	32	39	40
	Легко болен	20	30	40	37	31	23	14
	Болезнь средней тяжести	66	54	39	28	21	7	1
	Значительно болен	7	4	8	7	3	1	0
	Тяжело болен	7	6	2	0	0	0	0
diaзепам	Нормален, не болен	0	0	0	2	10	12	8
	Пограничное состояние	0	6	12	24	24	32	32
	Легко болен	18	26	40	44	32	32	26
	Болезнь средней тяжести	64	52	34	18	24	20	22
	Значительно болен	8	6	8	10	10	4	12
	Тяжело болен	10	10	6	2	0	0	0
χ^2 Пирсона		0,510	1,224	3,123	4,194	4,187	12,455	47,582
p		0,917	0,874	0,681	0,522	0,381	0,014	0,000

Таблица 7. Распределение больных по показателям подшкалы «Общее улучшение» шкалы CGI в процессе терапии афобазолом и диазепамом, %

Подшкала CGI	Показатель	Визит (день терапии)					
		IV визит (3-й день)	V визит (7-й день)	VI визит (14-й день)	VII визит (21-й день)	VIII визит (30-й день)	IX визит (40- й день)
афобазол	Очень большое улучшение	1	2	7	15	29	34
	Большое улучшение	6	20	31	43	46	45
	Небольшое улучшение	59	67	55	37	18	16
	Изменений нет	33	10	5	4	6	4
	Небольшое ухудшение	1	1	2	1	0	0
	Большое ухудшение	0	0	0	0	1	1
diaзепам	Очень большое улучшение	0	4	8	16	20	14
	Большое улучшение	8	18	22	32	38	22
	Небольшое улучшение	66	50	50	34	24	36
	Изменений нет	26	28	20	18	18	16
	Небольшое ухудшение	0	0	0	0	0	12
	Большое ухудшение	0	0	0	0	0	0
χ^2 Пирсона		2,974	1,999	9,390	9,666	9,169	7,431
p		0,396	0,736	0,052	0,046	0,057	0,115

которого оценивались потенциал исследуемых препаратов вызывать синдром отмены, а также стабильность достигнутых терапевтических изменений. Следует отметить, что после отмены диазепама синдром отмены наблюдался у 34 (68%) из 50 пациентов. Отмена афобазола его не вызывала. При оценке динамики состояния больных после отмены афобазола в течение 10 дней наблюдения отмечалось дальнейшее улучшение их состояния: снижение средней суммарной оценки по шкале НАМА с 9,87 до 8,24 балла, с положительной динамикой по 13 из 14 пунктов шкалы.

При оценке эффективности терапии по шкале CGI доля больных, получивших оценку «Здоров, не болен» или «Пограничное состояние», в период 10-тидневного

наблюдения увеличилась с 69 до 85%, а доля больных с зарегистрированным большим или очень большим улучшением — с 75 до 79%. Сходная динамика отмечалась и по Шкале самооценки больными общего улучшения (по Шихану): доля больных с субъективно нормальным или значительно улучшившимся состоянием выросла с 43 до 52%.

Переносимость. При применении афобазола отмечено 15 случаев НЯ всего у 14 из 100 пациентов. Все случаи НЯ оказались преходящими и не имели клинической значимости. Умеренные по выраженности НЯ возникли у 2 пациентов (1 случай тошноты и 1 случай трудности засыпания). Остальные НЯ были легкими по выраженности, из них наиболее частыми (в порядке убывания частоты)

Таблица 8. Показатели шкалы Шихана при применении афобазола и диазепам

Препарат	Показатель	Период исследования																		
		IV визит (3-й день)		V визит (7-й день)		VI визит (14-й день)		VII визит (21-й день)		VIII визит (30-й день)		IX визит (35-й день)								
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%							
афобазол	Нормальное состояние	0	0	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Значительно улучшилось	2	2	6	6	6	6	23	23	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	
	Умеренно улучшилось	17	17	34	34	55	55	50	50	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	
	Немного улучшилось	61	61	51	51	32	32	21	21	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
	Без изменений или начало лечения	16	16	7	7	4	4	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Немного ухудшилось	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Умеренно ухудшилось	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Значительно ухудшилось	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Очень плохо	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Нормальное состояние	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Значительно улучшилось	0	0	2	4	2	4	8	16	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	
	Умеренно улучшилось	6	12	16	32	25	50	23	46	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	
Немного улучшилось	37	74	25	50	17	34	14	28	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14		
Без изменений или начало лечения	5	10	6	12	5	10	4	8	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		
Немного ухудшилось	2	4	0	0	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
Умеренно ухудшилось	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Значительно ухудшилось	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Очень плохо	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
χ^2 Пирсона		3,26		4,26		3,70		4,64		9,40		26,03		0,00		0,09		0,00		
<i>p</i>		0,52		0,64		0,59		0,46		0,09		0,00		0,09		0,00		0,00		

стали тошнота у 5 пациентов, трудности засыпания у 3, головокружение у 2, все остальные НЯ (подъем артериального давления, усиление раздражительности, головная боль, сонливость, вялость) возникали в единичных случаях. В 5 случаях больным назначался зопиклон по 7,5 мг. По мнению исследователей, ни одно из НЯ не имело очевидной связи с применением афобазола.

Учитывая, что НЯ возникли лишь у 14% больных, можно полагать, что афобазол является хорошо переносимым лекарственным средством с благоприятным профилем безопасности. Нарушений витальных функций, показателей электрокардиограммы и лабораторных тестов при терапии афобазолом не наблюдалось.

При применении диазепам зарегистрировано 199 НЯ, которые возникли у 40 из 50 обследованных пациентов. Как правило, у каждого больного регистрировалось несколько НЯ. Среди них наиболее выраженными (от умеренной до тяжелой степени) были сонливость (25), головокружение (15), заторможенность (14), физическая слабость (11), седация (10), снижение концентрации (5), головная боль (3), шаткость походки (3), снижение АД (3), снижение либидо (3), усиление раздражительности (2), вялость (2), рассеянность (2), трудности сосредоточения (2), дизартрия (1). Многие из них по сути отражают характерные для бензодиазепиновых анксиолитиков гипноседативный и миорелаксантный эффекты, а также негативное влияние на когнитивные функции.

Обсуждение

Таким образом, по результатам исследования афобазол оказался эффективным средством при лечении больных с ГТР и РА. На это указывает анализ как первичных, так и вторичных (дополнительных) параметров эффективности. В частности, на популяции пациентов, из которой исключены больные, чувствительные к плацебо, терапия афобазолом приводила к достоверному снижению показателя суммарного балла тревоги, оцениваемой по шкале НАМА. При этом изменения данного показателя в группе афобазола достоверно превышали его динамику при применении диазепам. Кроме того, при применении афобазола достигалось >50% снижение этого показателя, которое не отмечалось в группе диазепам. Выявленные различия, исходя из рассчитанного размера эффекта ($d=0,474$), свидетельствуют об умеренном превосходстве афобазола над диазепамом. На практике это означает, что каждый четвертый пролеченный афобазолом пациент получит существенно большую пользу по сравнению с той, которую он бы получил, принимая диазепам ($NNT=3,8$). Оба этих показателя соответствуют степени превосходства эффективных препаратов при проведении исследований и метаанализов в области нейропсихиатрии над плацебо [29, 30].

Оценка эффективности препаратов по шкале CGI и Шкале общей оценки улучшения по Шихану также свидетельствует о более высокой результативности терапии афобазолом.

Установлены существенные преимущества афобазола над диазепамом по переносимости и безопасности применения. Афобазол оказался безопасным средством и практически не вызывал НЯ.

Анализ особенностей влияния афобазола и диазепам на разные параметры состояния показал, что диазепам развивал более мощное терапевтическое действие на ранних этапах лечения, однако, начиная с 14-го дня лечения, афобазол по выраженности уменьшения и широте охвата симптоматики превосходил диазепам. Необходимо отметить, что исследуемые препараты преимущественно реализовывали свое терапевтическое действие на несколько различающиеся аспекты состояния. Диазепам в более значительной степени приводил к уменьшению выраженности мышечных симптомов, однако практически не влиял и даже несколько ухудшал когнитивный компонент состояния, депрессивное настроение и соматические (сенсорные) симптомы, главным образом, за счет реализации своего гипноседативного действия, лежащего в основе явлений поведенческой токсичности. Афобазол, наоборот, практически равнозначно влиял на большинство параметров состояния, при этом в отличие от диазепам особенно заметно положительное влияние афобазола (наряду с анксиолитическим действием) на когнитивные симптомы, депрессивное настроение и соматосенсорные нарушения. Разнонаправленные влияния диазепам и афобазола на эти параметры могут отражать наличие в спектре психотропной активности афобазола мягкого стимулирующего компонента.

Вместе с тем, как показано в последних исследованиях, мягкое стимулирующее действие является неотъемлемым компонентом терапевтического эффекта афобазола. Эта особенность действия препарата подчеркивалась в обзорных работах, охвативших практически все регистрационные и постмаркетинговые исследования препарата [27, 28]. Особенно отчетливо этот компонент активности афобазола продемонстрирован в публикации [31], в которой его стимулирующее действие верифицировано при помощи психометрических шкал и объективизировано с помощью анализа фармакоэлектроэнцефалографии при действии однократной дозы 15 мг.

Наличие стимулирующего компонента потенциально может указывать на эффективность препарата у больных, у которых ТР сочетаются с астеническими, что в МКБ-10 соответствует диагностической рубрике «Неврастения». Это подтверждается результатами изучения препарата у больных неврастенией [32, 33].

Результаты сравнительного исследования терапевтического действия и эффективности афобазола и диазепам также позволяют сделать вывод, что при относительно простых по структуре ТР атипичные анксиолитики имеют преимущество перед бензодиазепинами. Наиболее важным параметром, предопределяющим высокую эффективность терапии таких состояний, является не столько мощность анксиолитического эффекта, сколько сбалансированность спектра фармакологической активности препаратов в отсутствие гипноседативных и миорелаксантных эффектов, что подтверждается данными о результатах применения других атипичных анксиолитиков при аналогичных расстройствах [34, 35].

Ограничения исследования. Данное исследование не было двойным слепым плацебо-контролируемым. Однако оно проведено с оценкой действия препаратов у нечувствительных к плацебо пациентов. Кроме того, в качестве препарата сравнения использовался эталонный классический анксиолитик диазепам, эффективность

которого при ТР установлена [36]. Необходимо также отметить, что сравнительное изучение препаратов с принципиально различающимися краткосрочными психофармакологическими эффектами даже в условиях двойного слепого исследования не позволяет полноценно замаскировать лекарственные препараты, и это является одним из известных ограничений двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [37]. Ограничением данного исследования является неравное распределение пациентов в терапевтические группы в соотношении 2:1 получающих афобазол в сравнении с диазепамом. Не исключено, что это приводит к

смещению результатов исследования в сторону более высокой статистической мощности полученных данных при применении афобазола.

Заключение

Афобазол является эффективным и безопасным препаратом для лечения больных с ГТР и РА и по действию не уступает диазепаму, превосходя его по ряду показателей, в том числе профилю безопасности.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen HU. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2012;21(3):169-184. doi:10.1002/mpr.1359
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):593-602. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593
- Fisher PL, Durham RC. Psychopathology of generalized anxiety disorder. *Psychiatry.* 2004;3(4):26-30. doi:10.1383/psyt.3.4.26.32906
- Goldberg DP, Lecrubier Y. Form and frequency of mental disorders across centres. In: Üstün TB, Sartorius N, eds. *Mental Illness in General Health Care: an International Study.* Chichester, UK: John Wiley & Sons; 1995.
- Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol.* 2012;19(1):155-162. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x
- Baxter AJ, Vos T, Scott KM, Ferrari AJ, Whiteford HA. The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychological medicine* 2014;(JANUARY):1-12. doi:10.1017/S0033291713003243
- Weiller E, Bisslerbe JC, Maier W, Lecrubier Y. Prevalence and recognition of anxiety syndromes in five European primary care settings. A report from the WHO study on Psychological Problems in General Health Care. *Br J Psychiatry.* 1998;34(Suppl.):18-23.
- Bäckman U. Stockholm concentrates on decentralization. Increased outpatient care in psychiatry. *Vardfacket.* 1980;4(4):59-61.
- Mental health in Europe (country reports from the WHO European network on mental health). World Health Organization; 2001.
- Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, Curran HV, Davies S, Leonard B, Nutt D J, Stephens DN, Wilson S. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England).* 2013;27:967-971. doi:10.1177/0269881113503509
- Gershon S, Eison AS. Anxiolytic profiles. *J Clin Psychiatry.* 1983;44(11 Pt 2):45-57.
- Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2002;65(5):4-17.
- Середенин С.Б. *Лекции по фармакогенетике.* М.: Медицинское информационное агентство; 2004.
- Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. Фармакогенетическая концепция анксиоселективного эффекта. *Вестник РАМН.* 1998;11:3-9.
- Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, Staib L, Zoghbi S, Charney DS. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 2000;157(7):1120-1126. doi:10.1176/appi.ajp.157.7.1120
- Bremner JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silbersweig D, Goddard AW, Staib L, Stern E, Cappiello A, Woods S, Ronald Baldwin R, Charney DS. SPECT [I-123]iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry.* 2000;47(2):96-106. doi:10.1016/S0006-3223(99)00188-2
- Tiihonen J, Kuikka J, Räsänen P, Lepola U, Koponen H, Liuskka A, Lehmusaara A, Vainio P, Könönen M, Bergström K, Yu M, Kinnunen I, Kerman K, Karhu J. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry.* 1997;2(6):463-471. doi:10.1038/sj.mp.4000329
- Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2009;72(1):3-11.
- Смулевич А.Б., Андриющенко А.В., Романов Д.В., Сиранчиева О.А. Терапия пограничных психических расстройств (исследование эффективности и переносимости афобазола). *Consilium medicum. Психические расстройства в общей медицине.* 2006;1(1):10-16.
- Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Ю.Э., Малыгин Я.В. Новый анксиолитик «афобазол» при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2006;8(3):16-19.
- Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Телешова Е.С., Давыдова И.А., Гришин С.А., Маметова Л.Э., Сюняков Т.С. Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2006;8(4):8-13.
- Boschen MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry.* 2011;56(9):558-566.

23. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: A meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry*. 2013;12(2):137-148. doi:10.1002/wps.20038
24. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 1988.
25. Смулевич А.Б., Иванов С.В., Дробижев М.Ю. Бензодиазепины: история и современное состояние проблемы. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1998;98(8):4-13.
26. Мосолов С.Н. *Основы психофармакотерапии*. М.: Восток; 1996.
27. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Г.Г. Незнамов. Терапевтическая «ниша» афобазола в психиатрической практике: обоснование. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2015;3:39-48.
28. Иванов СВ. Спектр применения современных анксиолитиков в психиатрии и общей медицине (систематический обзор клинических исследований селективного анксиолитика афобазола). *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;3:1-8.
29. Hidalgo RB, Tupler La, Davidson JRT. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol*. 2007;21(8):864-872. doi:10.1177/0269881107076996
30. van Straten A, Geraedts A, Verdonck-de Leeuw I, Andersson G, Cuijpers P. Psychological treatment of depressive symptoms in patients with medical disorders: a meta-analysis. *J Psychosomatic Res*. 2010;69(1):23-32. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.01.019
31. Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Бочкарев В.К., Бояршинова Т.Н., Незнамов Г.Г. Особенности действия анксиолитика афобазола у больных с различными индивидуально-типологическими чертами. *Журнал социальной и клинической психиатрии*. 2006.; 1:38-45.
32. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Бочкарев В.К., Середенин С.Б. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазол. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;64(2):15-19.
33. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Андрищенко А.В. Результаты исследования по протоколу мультицентровой натуралистической программы терапии новым небензодиазепиновым анксиолитиком афобазолом больных с невротическими и обусловленными стрессом расстройствами Программа «Базис». В кн.: *Материалы мультицентровой натуралистической программы*. М.; 2006.
34. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С., Кост Н.В., Габаева М.В., Соколов О.Ю., Серебрякова Е.В., Сиранчиева О.А., Андрищенко А.В., Телешева Е.С., Сюняков С.А., Смулевич А.Б., Мясоедов Н.Ф., Середенин С.Б. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(4):38-49.
35. Дорофеева О.А., Сюняков С.А., Жердев В.П., Кольванов Г.Б., Литвин А.А., Незнамов Г.Г. Особенности терапевтического действия и фармакокинетики феназепам в трансдермальной лекарственной форме у больных с тревожными расстройствами. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(2):6-10.
36. Cohn JB. Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. *J Clin Psychiatry*. 1981;42(9):347-351.

Поступила 24.05.2016