



А.П. Соловьева 
И.М. Сурмило 

Программа изучения лекарственных препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства: анализ Рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Соловьева Анна Петровна; soloviova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) является наименее изученным из ряда тревожных расстройств ввиду наличия у пациентов сопутствующей патологии, связанной с расстройствами настроения. Поиск эффективных методов лечения ГТР является крайне важной задачей, что и обуславливает актуальность разработки новых лекарственных препаратов для лечения ГТР. Надлежащее планирование программы проведения клинических исследований является залогом получения достоверных данных об эффективности и безопасности лекарственных препаратов. В настоящий момент методическое руководство по проведению клинических исследований ГТР в Российской Федерации отсутствует и поставлена задача его разработки.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования методологических подходов зарубежных руководящих документов к проведению клинических исследований лекарственных средств в российской клинической практике при разработке лекарственных средств для терапии генерализованного тревожного расстройства.

ОБСУЖДЕНИЕ. Выполнен анализ основных положений Руководства по клиническим исследованиям препаратов для терапии ГТР Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA). Описаны основные этапы клинических исследований лекарственных препаратов и методология использования результатов этих исследований для оценки эффективности и безопасности данной группы препаратов. Показано, что при разработке программы клинических исследований ГТР необходимо учитывать этапность проведения исследований, обязательной является долгосрочная оценка безопасности и аддитивного эффекта. Выделены аспекты выбора дизайна клинических исследований, формирования групп исследований, а также определения первичных и вторичных конечных точек исследований. Особый акцент сделан на учете коморбидности пациентов.

ВЫВОДЫ. Положения руководства EMA могут послужить основой отечественного руководства по изучению лекарственных препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство; клиническое исследование; дизайн исследования; коморбидность; психические расстройства; шкала тревоги Гамильтона; шкала общего клинического впечатления; шкала инвалидности Шихана; планирование клинического исследования; руководство EMA

Для цитирования: Соловьева А.П., Сурмило И.М. Программа изучения лекарственных препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства: анализ Рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(3):351–361. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-351-361>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anna P. Solovyova 
Irina M. Surmilo 

Programme for Studying Medicinal Products for Generalised Anxiety Disorder: Analysis of the European Medicines Agency Guideline

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Anna P. Solovyova; soloviova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Generalised anxiety disorder (GAD) is the least studied anxiety disorder, as patients present with comorbid mood disorders. Finding effective treatment methods for GAD is of the utmost importance; therefore, it is essential to develop novel medicinal products for GAD. Proper clinical programme design is key to obtaining reliable data on the effectiveness and safety of a medicinal product. Currently, the Russian Federation lacks methodological guidelines for clinical studies of these medicinal products, and there is a need for developing such guidelines.

AIM. This review aimed to assess the possibility of applying the methodological approaches described in international guidelines to Russian clinical trials to develop medicinal products for GAD.

DISCUSSION. Having analysed the main provisions of the Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for generalised anxiety disorder by the European Medicines Agency (EMA), the authors of this review outlined the main stages of clinical development and the methodology for using clinical data to evaluate the safety and efficacy of medicinal products for GAD. Clinical development programmes for these medicinal products should take into account research staging and mandatory long-term safety and additive effect assessments. This review highlights aspects of selecting the design, population, and primary and secondary endpoints for a clinical trial. Particular attention is paid to the consideration of comorbidities in patients.

CONCLUSION. The provisions set forth in the EMA guideline can inform the development of national guidelines for studying medicinal products for GAD.

Keywords: generalised anxiety disorder; clinical trial; study design; co-morbidity; mental health issues; Hamilton Anxiety Rating Scale; Clinical Global Impression Scale; Sheehan Disability Scale; clinical trial planning; EMA guidelines

For citation: Solovyova A.P., Surmilo I.M. Programme for studying medicinal products for generalised anxiety disorder: analysis of the European Medicines Agency Guideline. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(3):351–361. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-351-361>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «генерализованное тревожное расстройство» (ГТР) был введен в терминологию психиатрии в 1980 г. при публикации третьего издания Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (далее — DSM III)¹. ГТР является наиболее распространенным тревожным расстройством в структуре первичной медико-санитарной помощи. Частота встречаемости ГТР среди

пациентов, обращающихся за первичной медико-санитарной помощью, составляет ~8%. В европейских странах согласно данным четвертого издания DSM (DSM IV)² распространенность ГТР в популяции в целом составляет 5–6%, у женщин в возрасте 40 лет и старше этот показатель достигает 10%, у пожилых людей в целом (в возрасте 55–85 лет) — 7%.

ГТР является наименее изученным из всех тревожных расстройств из-за высокой сочетаемости с другими расстройствами настроения.

¹ Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1980.

² Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.

На данный момент получены данные о роли в патогенезе ГТР чрезмерной активности норадренергической системы и низкой плотности бензодиазепиновых рецепторов. Также исследуется вовлеченность иммунной системы, поскольку постоянные тревожные руминации могут приводить к высвобождению цитокинов и поддержанию «тлеющих воспалительных реакций» в организме [1].

Цель работы — оценка возможности использования методологических подходов зарубежных руководящих документов к проведению клинических исследований лекарственных средств в российской клинической практике при разработке лекарственных средств для терапии генерализованного тревожного расстройства.

Работа выполнена методом информационно-аналитического поиска с использованием данных научной литературы (анализировали научные базы РИНЦ, Scopus, PubMed, Wiley (2010–2023)), а также российских и зарубежных клинических рекомендаций по терапии ГТР.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Общая характеристика генерализованного тревожного расстройства

Генерализованное тревожное расстройство — это состояние, проявляющееся распространенной и постоянной тревогой и напряжением, которые не ограничены или не связаны с какими-либо особыми окружающими обстоятельствами («свободно плавающая тревога»). Определяющими признаками ГТР являются чрезмерная тревога и беспокойство, диагноз может быть установлен только при условии наличия выраженных нарушений в социальной сфере, профессиональной сфере и функциональных нарушений, которые сохраняются в течение минимум 6 мес. (согласно критериям DSM IV наличие функциональных нарушений не является необходимым при постановке диагноза, если значительные клинические признаки заболевания очевидны). ГТР имеет хроническое или рекуррентное течение и может способствовать развитию выраженной социальной дезадаптации и повышению риска развития суицида. Продолжительность состояния составляет не менее 6 мес., оно не поддается сознательному контролю, его невозможно контролировать волевым усилием или рациональными доводами, при этом степень

тревожных переживаний не соответствует текущей жизненной ситуации пациента [2].

Для классификации и диагностики ГТР как у взрослых, так и у детей в настоящее время во всем мире используются две основные классификации, имеющие статус международных: МКБ-10, выпущенная под руководством Всемирной организации здравоохранения³, и разработанная Американской психиатрической ассоциацией (American Psychiatric Association) DSM V⁴. В Российской Федерации по МКБ-10 диагноз указывается как «F41.1 — Генерализованное тревожное расстройство». Наличие двух классификаций и различия диагностических критериев в России и других странах определяют необходимость унификации классификации данного заболевания с целью выработки единой стратегии постановки диагноза, что крайне важно при клиническом исследовании лекарственных препаратов для терапии ГТР.

По данным литературы в мире распространенность ГТР составляет от 0,1 до 8,5% и в среднем отмечена в ~5% случаев среди взрослой популяции. Доля ГТР среди иных тревожных расстройств составляет от 12 до 25%. Более высокая распространенность отмечена у женщин (в среднем в 3 раза чаще, чем у мужчин). Чаще всего ГТР манифестирует в возрастном диапазоне между 21,1 и 34,9 годами [3–7].

Факторами риска развития ГТР являются [8–10]:

- личностные особенности: осторожность в поведении в незнакомой ситуации, негативная аффективность и повышенная настороженность, стремление избежать возможного реального или воображаемого вреда;
- социальные факторы (на данный момент не установлен специфический психосоциальный фактор, связанный с возникновением ГТР, несмотря на то что у пациентов с ГТР чаще встречается такой тип воспитания, как гиперпротекция, и частые психотравмирующие воздействия в детском возрасте);
- генетические и физиологические факторы: ГТР относится к полигенным мультифакторным заболеваниям, ведется исследование генетических полиморфизмов, отвечающих за развитие ГТР. Доля генетических факторов, играющих роль в развитии ГТР, составляет около 30%, однако эти же генетические факторы определяют негативную аффективность и оказывают влияние на развитие иных аффективных расстройств, в первую очередь

³ МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 1995.

⁴ Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.

депрессивного. По имеющимся данным, генетический риск для женщин в два раза выше, чем для мужчин.

Часто пациенты обращаются к врачам первичного звена с соматическими проявлениями тревоги, игнорируя психопатологические проявления. Пациенты с ГТР могут иметь множество жалоб со стороны различных органов и систем организма. В последние годы была накоплена обширная доказательная база, позволившая предоставить надежные рекомендации по лечению панического расстройства, агорафобии, ГТР, социального тревожного расстройства, специфических фобий, смешанных тревожных расстройств у детей и подростков. В большинстве случаев лечение может существенно улучшить качество жизни пациентов с этими расстройствами.

Значимые социальные последствия ГТР, включая опасность развития острых и угрожающих жизни состояний, выраженную физическую и социальную дезадаптацию пациентов, трудности в диагностике ГТР, отчетливое негативное влияние на качество жизни людей (снижение социальных связей, ухудшение межличностных отношений), значительное повышение риска суицидального поведения, наличие выраженных и значительных побочных реакций при применении существующих методов лекарственной терапии ГТР, необходимость длительной терапии, являются основанием обоснования важности и актуальности разработки новых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения ГТР.

Возможность применения в терапии тревожных расстройств в США и Европейском союзе изучена для более чем 15 различных групп лекарственных препаратов [11]. Существующие стандарты лечения ГТР включают использование бензодиазепинов (формально предназначенных только для краткосрочного применения) и других одобренных краткосрочных фармакотерапевтических методов лечения, наиболее часто применяются препараты группы антидепрессантов (преимущественно пароксетина и венлафаксина). Применение препаратов группы бензодиазепинов обычно ограничено из-за их способности вызывать выраженную седацию, зависимость, привыкание и перекрестную толерантность к алкоголю. Следует отметить, что поскольку ГТР является заболеванием с преимущественно хроническим течением, лечение должно быть продолжительным и не ограничиваться

краткосрочным применением лекарственных препаратов.

В России Министерством здравоохранения утверждены клинические рекомендации по диагностике и лечению ГТР⁵, в то же время существует потребность поиска новых препаратов для фармакотерапии этого заболевания. В Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) отсутствуют нормативные документы и методические рекомендации, руководства по планированию исследований и оценке эффективности и безопасности новых лекарственных средств для терапии ГТР. В связи с этим существует необходимость в разработке таких документов, регламентирующих порядок проведения процедур и необходимый объем данных, которые должны быть представлены при регистрации новых лекарственных препаратов для лечения ГТР.

Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 2005 г. было разработано руководство, регламентирующее базовые принципы и ключевые аспекты проведения доклинических и клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения ГТР. В данном руководстве отражены основные этапы изучения лекарственных препаратов для лечения ГТР, начиная с ранних этапов и заканчивая постмаркетинговыми исследованиями⁶.

Основные положения «Руководства по клиническому изучению лекарственных препаратов, предназначенных для лечения генерализованного тревожного расстройства» (EMA)

Ранние клинические этапы разработки. Задачей этих этапов исследования является изучение фармакодинамических и фармакокинетических свойств лекарственных препаратов у здоровых добровольцев и у пациентов особых групп, а также лекарственных взаимодействий нового препарата, в особенности с препаратами, которые обычно применяются при лечении ГТР. Обязательным является изучение взаимодействия лекарственных препаратов с алкоголем и другими препаратами, влияющими на центральную нервную систему.

Фармакодинамические исследования должны включать оценку механизма, начала и продолжительности фармакологического действия, а также предварительное исследование переносимости/

⁵ Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. М.: Российское общество психиатров: 2021.

⁶ Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for generalised anxiety disorder. CPMP/EWP/4284/02. EMA; 2005.

безопасности. Фармакодинамическая активность нового лекарственного препарата должна быть изучена в максимально возможном объеме. Специфичная модель для изучения фармакологической активности и механизма действия препаратов, разрабатываемых для лечения ГТР, не установлена. Наиболее часто используются модели, предназначенные для оценки психотропного действия препаратов, в частности антидепрессантов и анксиолитиков. При определении переносимости и оценке нежелательных реакций исследуемого препарата могут быть информативными исследования по оценке состояния когнитивных функций, определению времени реакции и структуры сна.

Помимо стандартных фармакокинетических исследований, необходимых при оценке фармакокинетики любого фармакологического препарата, особенно в исследованиях по оценке зависимости «доза–эффект», должен оцениваться уровень содержания действующего вещества, а при необходимости и метаболитов, обладающих фармакологической активностью в плазме крови.

Оценка эффективности. При планировании клинических исследований классификацию указанного заболевания необходимо проводить в соответствии с международной классификационной системой, целесообразно использование критериев DSM. Следует использовать эту же систему при полной программе разработки лекарственного препарата.

ГТР является заболеванием с хроническим течением, лечение данной патологии должно быть продолжительным, что должно быть учтено при проведении клинических исследований для оценки долгосрочной эффективности и безопасности.

Диагноз устанавливается врачом-психиатром на основании шкалы оценки степени тяжести ГТР (Generalised Anxiety Disorder-7) и должен быть подтвержден структурированным опросом пациента. У пациентов с наличием тревожного расстройства чаще диагностируются артериальная гипертензия и другие заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, заболевания желудочно-кишечного тракта, артриты, заболевания щитовидной железы и др., что должно учитываться при включении в исследование пациентов с наличием сопутствующей патологии, а следовательно, и препаратов сопутствующей терапии. Следует учитывать и дополнительные

параметры, такие как тяжесть заболевания, анамнез, продолжительность ГТР и предыдущий исход лечения.

При диагностике ГТР возможно использование следующих методов:

- клинический метод, включающий клинико-анамнестический аспект; клинико-психопатологический аспект; клинико-патогенетический аспект;
- экспериментально-психологический метод;
- инструментальные и лабораторные методы (электроэнцефалографический, биохимический, нейропсихологический, метод лучевой диагностики — магнитно-резонансная томография головного мозга).

Основная стратегия терапии ГТР заключается в сочетании психофармакотерапии и психотерапии [12]. Согласно рекомендациям целевой группы Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP) по лечению тревожных, обсессивно-компульсивных и посттравматических стрессовых расстройств⁷, препаратами первой линии для лечения ГТР являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (эсциталопрам, пароксетин и сертралин). Также в качестве эффективных препаратов указаны агомелатин и имипрамин. Доказана эффективность прегабалина, однако этот препарат назначают в качестве препарата второй линии терапии в связи с высоким риском злоупотребления. При неэффективности или плохой переносимости лечения препаратами первой линии могут быть рассмотрены в качестве терапии препараты бензодиазепина [11]. Для проведения психофармакологического и психотерапевтического лечения существуют определенные показания и противопоказания, которые в основном связаны с состоянием пациента, появлением побочных эффектов и условиями проведения комплексной терапии.

Дизайн клинических исследований по изучению лекарственных препаратов должен учитывать целевую популяцию пациентов, а также сопутствующие заболевания. Количество испытуемых определяется для каждого конкретного препарата, зависит от фармакотерапевтической группы, предполагаемых механизмов действия и целевых показателей применения в лечении ГТР.

⁷ World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. WFSBP; 2022.

Основным критерием включения в КИ является установленный диагноз. Должны быть использованы дополнительные описательные параметры, такие как тяжесть заболевания, подробный анамнез заболевания, например продолжительность ГТР и предыдущий исход лечения. Кроме того, в качестве критериев включения могут быть использованы пороговые значения по соответствующей шкале степени тяжести заболевания.

Важным фактором является гомогенность исследуемой популяции по подбору дозы в базовых исследованиях. Однако ввиду высокой коморбидности с другими психиатрическими заболеваниями у пациентов с ГТР сделать такую выборку пациентов может оказаться затруднительным.

В ряде случаев критерием невключения является наличие сопутствующих заболеваний. Зачастую ГТР связано с иными психическими расстройствами (около 17% пациентов с ГТР сообщали о наличии большого депрессивного расстройства на протяжении жизни). Включение пациентов с некоторыми психическими заболеваниями в клинические исследования препаратов, разрабатываемых при терапии ГТР, может привести к получению невалидных данных о новом препарате. Так, в исследование не могут быть включены:

- пациенты с текущим или недавно перенесенным тяжелым депрессивным расстройством (в течение 6 мес. до включения в исследование);
- пациенты с преобладанием и (или) с тяжелыми симптомами депрессии (например, не соответствующие критериям DSM IV). Пациенты с легкими симптомами депрессии (низкие показатели степени тяжести заболевания, например <2 по пункту 1 Шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS)) в исследование могут быть включены;
- пациенты с тяжелыми/серьезными/выраженными симптомами иных тревожных расстройств;
- пациенты с тяжелыми/серьезными/выраженными симптомами обсессивно-компульсивного расстройства;
- пациенты, имеющие в анамнезе психическое заболевание, либо с его наличием на данный момент;
- пациенты с биполярным расстройством;
- пациенты с начальным или тяжелым пограничным расстройством личности;
- пациенты, страдающие хроническим алкоголизмом либо имеющие зависимость в настоящий момент / недавней зависимостью от психоактивных веществ в анамнезе (в течение последних 6 мес.).

У пациентов с ГТР часто отмечаются другие тревожные расстройства, которые могут рассматриваться в качестве дифференциального диагноза. ГТР ассоциировано со сниженным общим показателем эмоционального состояния и отмеченными признаками снижения занятости и соответствующей повышенной зависимости в социальной помощи, нарушением социальной жизни (например, ограничение дружеских контактов или количества досуга) и сниженными показателями уровня удовлетворенности жизнью. Необходимо учитывать, что ГТР связано с наличием выраженных нарушений со стороны психосоциальной сферы и оказывает значительное негативное влияние на качество жизни. Таким образом, при определении популяции пациентов необходимо это учитывать и предусматривать дополнительные параметры оценки на этапе скрининга пациентов.

Также следует отметить, что пациенты с ГТР могут иметь множество соматических жалоб со стороны организма в целом, что следует учесть при разработке критериев включения/невключения. Целесообразно включение в исследование амбулаторных пациентов, поскольку пациенты с ГТР практически всегда являются амбулаторными пациентами.

Исследования II фазы и подтверждающие исследования. Результаты исследований, соответствующие второму этапу клинических исследований препаратов и являющиеся первым применением препарата у пациентов с ГТР, следует рассматривать не только в аспекте клинической значимости, но также и относительно статистической достоверности. В случае наличия статистически значимого выраженного эффекта/воздействия, нечувствительного к применяемому методу анализа, результат должен быть рассмотрен с клинической точки зрения в зависимости от цели исследования. Основой для оценки соотношения «польза–риск» является значимость выявленного эффекта воздействия. Это следует учитывать при определении размера выборки КИ.

Эффективность лекарственного препарата для лечения ГТР должна оцениваться с помощью специализированных валидированных шкал оценки. Выбор шкал оценки определяется соответствию критериям достоверность/надежность, валидность, также должна быть известна чувствительность шкалы к изменениям состояния при применении препарата. Для оценки уровня тревоги широко используется Шкала Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale,

HARS/Ham-A), хотя она и не является оптимальной шкалой оценки. Может оказаться полезным проведение структурированного (стандартизованного) опроса. Общая шкала этого опроса может быть использована в качестве первичной конечной точки, в то время как показатель психической тревожности по шкале HARS/Ham-A может быть удобен в качестве вторичной конечной точки. Могут быть использованы и другие валидированные шкалы оценки.

Улучшение симптоматики (разница между исходным показателем и показателем после проведения лечения) должно быть подтверждено и соответствующим образом описано, также должно быть отмечено соотношение количества пациентов, ответивших на лечение (пациенты, у которых отмечено клинически значимое снижение относительно исходных показателей по шкале первичных результатов) и находящихся в ремиссии (состояние, при котором отсутствуют либо наблюдаются лишь незначительные симптомы заболевания). В протоколе клинического исследования должны быть определены предельные значения по валидированной шкале оценки, и они должны быть обоснованы (как для оценки ответа на лечение, так и для ремиссии).

В качестве вторичной конечной точки может быть использована общая оценка (например, 1 или 2 балла по Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI)). Также в качестве вторичных конечных точек могут быть использованы иные шкалы с установленной эффективностью, например Шкала инвалидности Шихана (Sheehan Disability Scale, SDS).

Дополнительными критериями эффективности могут быть:

- изменения по Шкале Гамильтона (HARS/Ham-A) для психических и соматических факторов тревожности по сравнению с исходным уровнем;
- тяжесть заболевания по Шкале общего клинического впечатления (CGI);
- оценка показателя качества жизни для данной популяции пациентов.

Терапевтические подтверждающие исследования.

В терапевтических подтверждающих исследованиях при оценке зависимости «доза–эффект» для установления нижней границы диапазона клинически эффективной дозы, а также оптимальной дозы необходимо проведение исследований контролируемых, в параллельных группах при приеме фиксированных доз, как минимум для трех режимов дозирования. Целесообразно

включение группы приема плацебо, а также активной группы сравнения.

Краткосрочные и долгосрочные исследования.

Для оценки эффекта лекарственных средств, как правило, необходимо проведение краткосрочных (не менее 8 недель), в параллельных группах, двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, а также сравнение с эталонным/референтным препаратом в адекватной дозировке при исследовании в трех группах сравнения. Выбор дозы и выбор препарата сравнения должны быть тщательно обоснованы. Препараты сравнения следует выбирать из препаратов, разрешенных к применению по данному показанию в диапазоне доз, которые предусмотрены дизайном клинического исследования.

Использование плацебо может неоднозначно рассматриваться с этической точки зрения, однако его применение необходимо для демонстрации однозначного эффекта нового препарата, поскольку эффект при КИ с использованием групп плацебо может быть выраженным и чувствительным к дизайну исследований. Как правило, период приема плацебо для исключения лиц, ответивших на плацебо, бесполезен и может ухудшить обобщение результатов. Если пациенты уже получают лечение активным препаратом, может потребоваться отмывочный период. Следует тщательно анализировать любую причину исключения лиц, принимавших плацебо.

Размер выборки должен быть обоснован с учетом клинических данных (клинически выраженное улучшение от первоначального уровня по первичной конечной точке), а также относительно статистических показателей. Статистический анализ должен сочетать различные методы анализа. В качестве первичного параметра, подлежащего анализу, рассматривают анализ назначенного лечения, необходимо изначально предусмотреть обработку выбывших и недостающих данных и описать методологию этой обработки в протоколе КИ. Следует учитывать риск недооценивания или переоценивания эффекта.

Дополнительная психотерапия, психологическая поддержка или консультирование должны быть изначально предусмотрены в протоколе исследования, и должно быть проанализировано их влияние на результат лечения, однако психотерапевтическое лечение может быть исключено, поскольку это может повлиять на величину эффекта.

В дополнение к краткосрочным необходимо проведение долгосрочных исследований, демонстрирующих, что эффект препарата сохраняется с течением времени. Оптимальным дизайном для демонстрации сохранения эффекта является рандомизированное КИ отмены препарата, состоящее из первой фазы исследования, во время которой пациентам назначается лечение (чаще всего открытое исследование без ослепления, 2–6 мес.), и второй фазы – добровольцы, принявшие участие в первой фазе, распределяются в группы плацебо и одной или нескольких групп активного сравнения (6–12 мес.). В начале периода проведения рандомизированной фазы существует вероятность необходимости снижения дозы препарата для предотвращения развития синдрома отмены. В рандомизированном исследовании отмены критериями эффективности обычно являются число пациентов с ухудшением состояния (рецидивом) и (или) время до наступления данного события. Необходимо учитывать оба указанных критерия эффективности. Анализ должен быть проведен с надлежащим учетом возможных отклонений, которые могут происходить в результате отсева (не из-за рецидива), используя статистические методы, позволяющие устранить их. В протоколе исследования необходимо отразить наличие ухудшения или рецидива, которые характеризуются клинически выраженным усилением симптомов, оцениваемым по утвержденной шкале оценки, регистрируемых во время одного или нескольких визитов.

Планирование исследования у пациентов в особых группах. Хотя уровень распространенности ГТР среди пожилых людей, по-видимому, выше, проявления ГТР среди пациентов в этой популяции существенно не отличаются от проявлений в популяции более молодого возраста. В руководстве Международного совета по гармонизации (ICH) по проведению клинических исследований⁸ указано, что сведения об эффективности и безопасности препаратов для пожилых пациентов могут быть получены из общей базы данных, без проведения дополнительных исследований, если только нет особых причин этого не делать, однако решение о непроведении подобных исследований должно быть обосновано.

Ввиду особенностей фармакокинетических свойств лекарственного препарата и (или) различной чувствительности к лекарственному препарату пожилых пациентов могут возникать

затруднения при экстраполяции дозы. По этой причине ключевой проблемой, в особенности при отсутствии исследований у данной популяции, становится установление безопасной дозы (диапазона) для пожилых пациентов. Задачу выбора безопасной и эффективной дозы следует решить перед регистрацией лекарственного препарата. Это можно реализовать двумя способами: путем анализа общей базы данных либо проведением собственных клинических исследований в особых группах пациентов. Первый вариант может быть применен для получения основной информации о лекарственных препаратах изученных фармакологических групп при условии включения в анализируемое исследование достаточного числа пациентов пожилого возраста, что обеспечивает проведение проспективного анализа подгрупп. Проведение собственных исследований может быть необходимо при разработке новых препаратов с новым механизмом действия. При выборе дизайна исследования оптимальным является проведение плацебо-контролируемого исследования по оценке зависимости «доза–эффект». В то же время в обеих ситуациях для подбора дозы должны быть проведены фармакокинетические исследования.

Несмотря то что ГТР практически не встречается у детей, а среди подростков отмечена низкая частота встречаемости данной патологии (по DSM IV ~1%), и в настоящее время увеличилось количество проводимых исследований в данной возрастной группе, опыт применения препаратов в данной группе невелик. В указанной популяции пациентов ГТР чаще всего рассматривается в контексте другого расстройства. По данной причине проведение исследований у детей крайне затруднительно, при этом полученные данные не могут быть обобщены. В соответствии с программами разработки лекарственных препаратов в педиатрии исследования могут проводиться при постмаркетинговом применении после регистрации для применения препарата у взрослой популяции.

Шкалы оценки должны быть специфичны и валидированы для данной возрастной популяции. Следует учитывать разницу в развитии нежелательных явлений, наблюдаемых у взрослых, у детей и подростков. Кроме того, в соответствии с руководством по педиатрическим исследованиям⁹ следует учитывать влияние разрабатываемых препаратов, предназначенных

⁸ ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies. EMA/CHMP/ICH/544570/1998. EMA; 2021.

⁹ ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. EMA/CPMP/ICH/2711/1999. EMA; 2017.

для лечения ГТР, на когнитивные функции, процессы обучения, развитие, рост, половое созревание, эндокринные функции и общее функциональное состояние организма детей. Когнитивные способности и способность к обучению необходимо изучить перед регистрацией препарата с применением утвержденных тестов, валидированных в соответствии с возрастом и группой пациентов. КИ в данной возрастной группе пациентов должны быть подкреплены соответствующими фармакокинетическими исследованиями.

Изучение профиля безопасности препаратов.

Общий клинический опыт, как правило, должен включать данные о применении препарата у крупной и репрезентативной группы пациентов, а в качестве дополнительной информации по безопасности по приведенному показанию также могут быть использованы соответствующие данные, полученные в ходе исследований по иным показаниям.

Побочные эффекты, отмеченные в ходе проведения клинических исследований, подлежат тщательному контролю и мониторингу, необходимо описание данных побочных эффектов с указанием продолжительности лечения, дозы и (или) уровня вещества (метаболита) в плазме крови, времени восстановления, возраста, иных переменных. Должен быть проведен анализ побочных реакций на лекарственные препараты, случаи выбывания пациентов из исследования и пациентов, умерших во время проведения исследования.

Поскольку в патогенезе заболевания определенная роль принадлежит нейромедиаторам серотонину и дофамину, следует заранее учитывать и оценивать (преимущественно с использованием специализированных шкал) возможные побочные реакции, связанные с данными нейромедиаторами (к примеру, серотонинергический синдром, экстрапирамидные симптомы). Кроме того, необходимым является исследование взаимодействия препаратов с иными системами рецепторов (например, норадренергическими, холинергическими и гистаминергическими рецепторами). При необходимости клиническое наблюдение следует дополнить проведением соответствующих тестов. С целью оценки переносимости проводимой терапии необходимо проведение тщательного наблюдения в группах детей и подростков и пожилых пациентов. Должны быть представлены любые имеющиеся сведения о клинических симптомах и терапевтических способах купирования возможной

передозировки лекарственным препаратом или случайном приеме.

Специфические нежелательные явления. При прекращении приема лекарственного препарата могут наблюдаться *эффект рикошета* и (или) *отмены препарата*. С целью оценки риска развития синдрома отмены либо рецидива заболевания необходимо предусмотреть как минимум одно посещение после прекращения проводимой терапии.

При изучении новых действующих веществ необходимо проведение как минимум одного краткосрочного и одного долгосрочного исследования, включая короткий период отмены, для выявления возможных симптомов отмены. Данные явления могут быть выявлены при проведении рандомизированного исследования отмены, при котором терапия резко отменяется и затем осуществляется наблюдение за пациентами в течение определенного времени с целью выявления возможного рецидива заболевания и развивающихся симптомов синдрома отмены. Следует отметить, что при изучении новых действующих веществ для определения возможности развития лекарственной зависимости либо при наличии признаков возможного возникновения зависимости необходимо проведение доклинических исследований на животных. При этом необходимо учитывать тот факт, что хроническое течение ГТР само по себе повышает риск развития зависимости.

Нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы. В соответствии с классом исследуемого лекарственного препарата и возможных взаимодействий с различными рецепторами необходимо учитывать степень оказываемого седативного эффекта, влияния на когнитивные функции, скорость реакции и (или) способность управлять транспортными средствами и механизмами.

При проведении КИ необходимо учитывать, что, по данным литературы, тревожность и связанные с ней расстройства связаны с увеличением в 1,7–2,5 раза риска суицидальных попыток [13, 14]. Повышенный риск суицидальных попыток отмечен при ГТР [15] даже при отсутствии сопутствующего расстройства настроения. Эти данные свидетельствуют о том, что пациенты с тревожным расстройством нуждаются в тщательной оценке суицидального риска. Следует тщательно контролировать суицидальное поведение, особое внимание следует уделить попыткам суицида и завершенным суицидам. В ходе исследования необходимо тщательно мониторировать пациентов

на предмет суицидальных мыслей, в том числе учитывая, что большая часть исследований проводится с участием амбулаторных пациентов. Также может потребоваться контроль побочных эффектов, связанных с другими психическими нарушениями (например, депрессии, мании, настроения).

Тревожные расстройства, коморбидные с другими тревожными или депрессивными расстройствами, связаны с худшими результатами лечения, большей степенью тяжести и хроническим течением [16, 17], большим нарушением функционирования [18], поэтому это необходимо учитывать при включении пациентов в исследование и при долгосрочной оценке эффективности и безопасности лечения.

Нежелательные реакции со стороны крови. Особое внимание следует уделить возникновению агранулоцитоза, апластической анемии и тромбоцитопении.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Необходимо наблюдать за возникновением аритмий и иных различных нарушений проводимости, например удлинением интервала QT, при условии, что лекарственный препарат относится к классу препаратов, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему, или в исследованиях, в которых используются активные препараты сравнения с такими профилями (например, кломипрамин).

Нежелательные реакции со стороны эндокринной системы. Повышенное внимание следует уделять возникновению сексуальных нарушений, либидо и увеличению веса. В зависимости от фармакологических свойств нового лекарственного средства может потребоваться исследование

эндокринологических параметров (например, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, секреции пролактина).

Метод предметного анализа и сопоставления положений национального и международного нормативного и правового регулирования обращения лекарственных средств в действующей редакции (осуществлялся выборочный анализ положений о подходах к доклиническому и клиническому изучению лекарственных препаратов) показал, что положения руководства ЕМА полностью соответствуют нормативно-правовым актам, действующим в Российской Федерации, предъявляемым при клинических исследованиях лекарственных препаратов, в том числе при разработке оригинальных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ Руководства Европейского агентства по лекарственным средствам по разработке лекарственных препаратов для терапии генерализованного тревожного расстройства показал, что представленные в данном документе требования могут быть положены в основу разработки отечественного руководства. При этом следует помнить о необходимости соответствия всех исследований, проводимых с целью дальнейшей регистрации новых лекарственных препаратов на территории ЕАЭС, действующему законодательству Российской Федерации и ЕАЭС, а данное руководство соответствует этим требованиям. Это позволит обеспечить получение качественных данных об эффективности и безопасности разрабатываемых отечественных препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства и ускорит их внедрение в медицинскую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Залуцкая НМ. Генерализованное тревожное расстройство: современные теоретические модели и подходы к диагностике и терапии. Часть 1. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014;(3):80–9. Zalutskaya NM. Generalized anxiety disorder: current theoretical models and approaches to diagnosis and therapy. Part 1. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2014;(3):80–9 (In Russ.). EDN: [TBZSND](#)
2. Караваева ТА, Коцюбинский АП. *Холистическая диагностика пограничных психических расстройств*. СПб.: Спецлит; 2017. Karavaeva TA, Kotsyubinskiy AP. *Holistic diagnosis of borderline mental disorders*. St Petersburg: Spetslit; 2017 (In Russ.). EDN: [VTIXZS](#)
3. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):327–35. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>
4. Lijster JM, Dierckx B, Utens EM, Verhulst FC, Zieldorff C, Dieleman GC, Legerstee JS. The age of onset of anxiety disorders. *Can J Psychiatry*. 2017;62(4):37–46. <https://doi.org/10.1177/0706743716640757>
5. Weisberg RB. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 2:4–9. PMID: 19371500
6. Stein DJ, Scott KM, de Jonge P, Kessler RC. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):127–36. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/dstein>
7. Мартынихин ИА. Гендерные различия эпидемиологии и патогенеза депрессивных и тревожных расстройств в контексте их влияния на эффективность терапии сертралином (Золофтом). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2019;21(3):52–8. Martynikhin IA. Gender differences in the epidemiology and pathogenesis of depressive and anxiety disorders in the context effectiveness of sertraline (Zoloft). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2019;21(3):52–8 (In Russ.). EDN: [XBQAOX](#)

8. Залуцкая НМ. Генерализованное тревожное расстройство: современные теоретические модели и подходы к диагностике и к терапии. Часть 2. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014;(4):129–34. Zalutskaya NM. Generalized anxiety disorder: current theoretical models and approaches to diagnosis and therapy. Part 2. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2014;(4):129–34 (In Russ.). EDN: [TQUTSH](https://doi.org/10.1002/da.20624)
9. Maron E, Nutt D. Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):147–58. <https://doi.org/10.31887/dcns.2017.19.2.dnutt>
10. Бобров АЕ, Файзрахманова ЕВ. Клинические, личностные и когнитивно-стилевые особенности больных с тревожными расстройствами. *Российский психиатрический журнал*. 2017;(5):50–8. Bobrov AE, Fayzakhmanova EV. Clinical features, personality and cognitive-style characteristics of patients with anxiety disorders. *Russian Journal of Psychiatry*. 2017;(5):50–8 (In Russ.). EDN: [ZOGABN](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_19)
11. Bandelow B. Current and novel psychopharmacological drugs for anxiety disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:347–65. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_19
12. 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):137–48. <https://doi.org/10.1002/wps.20038>
13. Erickson SR, Guthrie S, Vanetten-Lee M, Himle J, Hoffman J, Santos SF, et al. Severity of anxiety and work-related outcomes of patients with anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2009;26(12):1165–71. <https://doi.org/10.1002/da.20624>
14. Nepon J, Belik SL, Bolton J, Sareen J. The relationship between anxiety disorders and suicide attempts: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Depress Anxiety*. 2010;27(9):791–8. <https://doi.org/10.1002/da.20674>
15. Cogle JR, Keough ME, Riccardi CJ, Sachs-Ericsson N. Anxiety disorders and suicidality in the National Comorbidity Survey-Replication. *J Psychiatr Res*. 2009;43(9):825–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.12.004>
16. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Ilgen M, Zivin K, Valenstein M. Comorbid anxiety as a suicide risk factor among depressed veterans. *Depress Anxiety*. 2009;26(8):752–7. <https://doi.org/10.1002/da.20583>
17. Hofmeijer-Sevink MK, Batelaan NM, van Megen HJ, Penninx BW, Cath DC, van den Hout MA, van Balkom A. Clinical relevance of comorbidity in anxiety disorders: a report from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord*. 2012;137(1–3):106–12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.008>
18. Mackenzie CS, Reynolds K, Cairney J, Streiner DL, Sareen J. Disorder-specific mental health service use for mood and anxiety disorders: associations with age, sex, and psychiatric comorbidity. *Depress Anxiety*. 2012;29(3):234–42. <https://doi.org/10.1002/da.20911>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.П. Соловьева — идея работы, сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, оформление, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; И.М. Сурмило — сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, редактирование и переработка рукописи.

Authors' contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anna P. Solovyova conceived the study idea, collected and collated data, analysed and summarised literature data, designed the manuscript, and approved the final version for publication. Irina M. Surmilo collected and collated data, analysed and summarised literature data, edited and revised the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Соловьева Анна Петровна, канд. мед. наук / **Anna P. Solovyova**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9244-8934>

Сурмило Ирина Михайловна / **Irina M. Surmilo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9845-1018>

Поступила 20.12.2023

После доработки 01.04.2024

Принята к публикации 10.04.2024

Received 20 December 2023

Revised 1 April 2024

Accepted 10 April 2024