

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
Решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«31» октября 2023 г. (протокол № 6)

Руководство
по клинической разработке препаратов для лечения генерализованного
тревожного расстройства

ИСПОЛНИТЕЛИ

Ответственный исполнитель: Соловьева А.П., главный эксперт Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС Центра экспертизы и контроля ГЛС, канд. мед. наук.

Исполнители: Кокин И.В., главный эксперт Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС Центра экспертизы и контроля ГЛС, канд. мед. наук; Сурмило И.М., эксперт 2 категории Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС Центра экспертизы и контроля ГЛС.

СОДЕРЖАНИЕ

1 ВВЕДЕНИЕ	364
2 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	366
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	368
3 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛАССИФИКАЦИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА	369
4 ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА	371
4.1 Фармакодинамические и фармакокинетические исследования препаратов, применяемых в терапии генерализованного тревожного расстройства.	371
5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	372
5.1 Общие рекомендации по стратегии и дизайну клинических исследований ...	372
5.2 Характеристика субъектов и определение популяции	373
5.2.1 Отбор субъектов исследования.	373
5.2.2 Критерии включения / невключения	373
5.2.3 Дополнительные критерии	374
5.3 Исследования II фазы и подтверждающие исследования	374
5.3.1 Методы оценки эффективности	374
5.3.2 Определение основных конечных точек.....	374
5.3.3 Определение вторичных конечных точек.....	375
5.3.4 Продолжительность краткосрочных и долгосрочных исследований	376
5.4 Исследования в особых группах	377
6 ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА	379
6.1 Изучение профиля безопасности препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства.....	379
6.2 Долгосрочная оценка безопасности препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства.....	380
7 СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ	381

1 ВВЕДЕНИЕ

Термин «Генерализованное тревожное расстройство» (ГТР) было введено в психиатрическую терминологию в 1980 году при публикации Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) DSM III. В США в исследовании Epidemiologic Catchment Area (ECA) было показано, что продолжительность ГТР (согласно критериям DSM III) более 5 лет наблюдалась у 40 % пациентов. Зарегистрированные показатели распространенности ГТР согласно DSM IV среди населения в целом составляют примерно 5-6 %, при этом данный показатель достигает 10 % у женщин в возрасте 40 лет и старше, а у пожилых людей (в возрасте 55-85 лет) составляет около 7 %. Частота встречаемости среди пациентов, обращающихся за первичной медико-санитарной помощью, составляет около 8 %, что делает ГТР наиболее распространенным тревожным расстройством в структуре первичной медико-санитарной помощи.

ГТР остается наименее изученным из всех тревожных расстройств из-за высокой коморбидности с другими расстройствами настроения. В настоящее время получены данные о роли в патогенезе ГТР чрезмерной активности норадренергической системы, низкой плотности бензодиазепиновых рецепторов. Также изучается задействованность иммунной системы с учетом того, что постоянные тревожные руминации могут способствовать высвобождению цитокинов и поддержанию «тлеющих воспалительных реакций» в организме. Среди психологических теорий ГТР одной из наиболее популярных является метакогнитивная теория согласно которой у пациентов с ГТР в метакогнитивном функционировании, связанном с наблюдением и оценкой собственных когнитивных процессов, преобладает представление о протективной и контролирующей реальность функциях избыточного беспокойства и катастрофических сценариев.

В настоящее время в России и в ЕАЭС отсутствуют нормативные документы и рекомендации по планированию исследований и оценке эффективности и безопасности новых лекарственных средств для терапии генерализованного тревожного расстройства.

Целью настоящего Руководства является предоставление рекомендаций при проведении исследований по разработке новых лекарственных препаратов для лечения ГТР. Основное внимание уделяется фармакологическому (медикаментозному) лечению ГТР.

Руководство содержит указания по предрегистрационному изучению новых лекарственных препаратов для лечения ГТР, которые должны быть учтены при подготовке регистрационного досье в соответствии с «Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 78.

При разработке Руководства принимались во внимание документы и рекомендации Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH), особенно перечисленные ниже:

- Сведения о зависимости «доза-ответ» для обоснования регистрации лекарственных средств (Dose-response Information to Support Drug Registration) (ICH E4).
- Статистические принципы клинических исследований (Statistical Principles for Clinical Trials) (ICH E9).
- Выбор контрольной группы и связанные с этим вопросы в клинических исследованиях (Choice of control group and related issues in clinical trials) (ICH E10).
- Степень популяционной экспозиции для оценки клинической безопасности лекарственных средств (The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs) (ICH E1A).
- Исследования для поддержки особых групп пациентов: гериатрия (Studies in support of special populations: geriatrics) (ICH E7).
- Общие вопросы клинических исследований (General considerations for clinical studies) (ICH E8).

2 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем Руководстве применяются следующие термины с соответствующими определениями.

- Генерализованное тревожное расстройство – распространенная и устойчивая тревога и напряжение, не ограниченные или не вызванные преимущественно каким-либо особыми окружающими обстоятельствами («свободно плавающая тревога»)
- Дизайн исследования – общий план исследования, описание способа проведения исследования в зависимости от отбора и формирования групп субъектов исследования, маскирования данных
- Долгосрочное клиническое исследование – продолжительное клиническое исследование, при котором ведется длительное периодическое наблюдение за одними и теми же лицами
- Доклинические исследования – биомедицинские исследования, проводимые без участия человека в качестве субъекта исследования
- Краткосрочное клиническое исследование – исследование, проводимое в короткие сроки, с применением стандартных широко распространенных методов
- Нежелательная реакция – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного средства (исследуемого препарата), предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата (исследуемого препарата)
- Препарат сравнения – исследуемый или зарегистрированный лекарственный препарат (активный контроль) либо плацебо, используемые для контроля в клиническом исследовании
- Субъект исследования – физическое лицо, участвующее в клиническом исследовании в составе группы, получающей исследуемый препарат, либо в составе контрольной группы
- CGI (Шкала общего клинического впечатления) – состоит из 3 субшкал, отражающих оценку тяжести состояния, общую степень его улучшения по 7-балльной системе, и субшкалу индекса эффективности, который рассчитывается по совокупности одной из четырех степеней терапевтического эффекта (заметный, умеренный, минимальный, без изменений) и степени выраженности побочного эффекта препарата (отсутствует, незначительный, значительный, нивелирующий терапевтический эффект)

DSM		– диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам. Принятая в США номенклатура психических расстройств. Разрабатывается и публикуется Американской психиатрической ассоциацией
HAM-A (Шкала Гамильтона)	тревоги	– предназначена для оценки интенсивности невротических тревожных расстройств и включает 14 наборов признаков, в каждом из которых сгруппированы родственные симптомы (каждый из них оценивается по степени тяжести в градациях от 1 до 4). Позволяет количественно оценивать выраженность тревожного синдрома и часто используется для оценки антипсихотических препаратов
ShARS (Шкала Шихана)	тревоги	– скрининговый тестовый инструмент для диагностики и самодиагностики расстройств тревожного спектра. Шкала предназначена для использования на популяции взрослых лиц с установленным или предполагаемым расстройством тревожного спектра
SDS (Шкала инвалидности Шихана)		– это краткая и простая оценка результатов лечения инвалидности и функциональных нарушений. Предназначена для оценки уровня социального функционирования

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящем Руководстве применяются следующие сокращения и обозначения.

БДР	– большое депрессивное расстройство
ГТР	– генерализованное тревожное расстройство
ЕАЭС	– Евразийский экономический союз
ЕС	– Европейский союз
ЛП	– лекарственный препарат
МКБ	– Международная Классификация Болезней
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НИР	– научно-исследовательская работа
СДВГ	– синдром дефицита внимания и гиперактивности
США	– Соединенные Штаты Америки
DSM	– Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам
EMA	– Европейское медицинское агентство
FDA	– Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
ICH	– Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком

3 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛАССИФИКАЦИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА

Существуют показатели, однако отсутствуют точные цифры, указывающие на то, что ГТР является заболеванием, почти не встречающимся у детей. ГТР (по DSM IV) на протяжении 12 месяцев у подростков составляет примерно 1 %.

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) – распространенная и устойчивая тревога и напряжение, не ограниченные или не вызванные преимущественно каким-либо особыми окружающими обстоятельствами («свободно плавающая тревога»). Определяющими признаками генерализованного тревожного расстройства (ГТР) являются чрезмерная тревога и беспокойство, и диагноз может быть поставлен только при наличии значительных нарушений в социальной сфере, профессиональной сфере и функциональных нарушений, которые сохраняются на протяжении минимум 6 месяцев (согласно DSM IV наличие функциональных нарушений не является необходимым при постановке диагноза, если значительные клинические признаки заболевания очевидны). Заболевание характеризуется хроническим или рекуррентным течением и может приводить к выраженной социальной дезадаптации и повышенному суицидному риску. Длительность тревожного состояния составляет как минимум 6 месяцев, не поддается сознательному контролю, то есть ее невозможно подавить усилием воли или рациональными убеждениями, при этом интенсивность тревожных переживаний несоизмерима актуальной жизненной ситуацией пациента [1, 2, 3].

В целом распространенность ГТР в течение жизни варьирует от 0,1 до 8,5% и в среднем составляет около 5% случаев среди взрослого населения. Среди других тревожных расстройств составляет существенную долю – от 12 до 25%. Чаще встречается у женщин. Соотношение женщин и мужчин составляет 3:1. Распространенность текущего ГТР определена в диапазоне от 2 до 3%. Чаще всего начинается между 21,1 и 34,9 годами [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Информация о распространенности ГТР в России отсутствует.

Среди факторов риска появления ГТР выделяют [10, 11, 12, 13]:

1) личностные особенности – осторожное поведение в незнакомой ситуации, негативная аффективность и повышенная настороженность, избегание возможного реального или воображаемого вреда, относятся к факторам, ассоциированным с ГТР.

2) социальные факторы – хотя среди пациентов с ГТР чаще встречается воспитание по типу гиперпротекции и психотравмирующие воздействия в детском возрасте, на сегодня не выделен специфический психосоциальный фактор, имеющий связь с манифестацией ГТР.

3) генетические и физиологические факторы – ГТР относится к полигенным мультифакторным заболеваниям, активно ведется изучение генетических полиморфизмов (множества генетических вариантов), отвечающих за манифестацию ГТР. Роль генетических факторов для ГТР составляет порядка 30%, однако эти же генетические факторы определяют негативную аффективность и влияют на манифестацию других аффективных расстройств, в особенности депрессивного. Считается, что генетический риск для женщин в два раза выше, чем для мужчин.

ГТР остается наименее изученным из всех тревожных расстройств из-за высокой коморбидности с другими расстройствами настроения. В настоящее время получены данные о роли в патогенезе ГТР чрезмерной активности норадренергической системы, низкой плотности бензодиазепиновых рецепторов. Также изучается задействованность иммунной системы с учетом того, что постоянные тревожные руминации могут способствовать высвобождению цитокинов и поддержанию «тлеющих воспалительных реакций» в организме. Среди психологических теорий ГТР одной из наиболее популярных является метакогнитивная теория согласно которой у пациентов с ГТР в метакогнитивном функционировании, связанном с наблюдением и оценкой собственных когнитивных процессов, преобладает представление о протективной и контролирующей реальности функциях избыточного беспокойства и катастрофических сценариев.

Часто пациенты обращаются к врачам первичной медицинской сети с соматическими проявлениями тревоги, игнорируя психопатологические проявления. Пациенты с ГТР могут иметь множество жалоб со стороны организма в целом. Это может объяснить высокое использование медицинских услуг пациентами с ГТР. Кроме того, пациенты с ГТР могут иметь более высокий риск нежелательных последствий включая повышенные показатели заболеваемости и смертности.

Значимые социальные последствия генерализованного тревожного расстройства, 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 фармакотерапии генерализованного тревожного расстройства, необходимость длительной терапии обуславливают важность разработки новых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения генерализованного тревожного расстройства.

Существующие стандарты лечения ГТР включают использование бензодиазепинов (формально предназначенными только для краткосрочного применения) и других одобренных краткосрочных фармакотерапевтических методов лечения (антидепрессантов: пароксетина и венлафаксина). Применение препаратов группы бензодиазепинов обычно ограничено из-за их потенциала вызывать выраженную седацию, зависимость, привыкание и перекрестную толерантность к алкоголю. Так как ГТР является заболеванием с преимущественно хроническим течением, лечение должно быть продолжительным и не ограничиваться краткосрочным применением.

4 ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА

4.1 Фармакодинамические и фармакокинетические исследования препаратов, применяемых в терапии генерализованного тревожного расстройства

Задачами исследований, связанных с клинической фармакологией, являются изучение фармакодинамических и фармакокинетических свойств нового лекарственного препарата у здоровых добровольцев, у пациентов особых групп. Кроме того, следует изучить лекарственные взаимодействия нового препарата, в особенности с обязательными / возможными препаратами, которые обычно применяются при лечении ГТР.

Фармакодинамические исследования должны включать оценку механизма, начала и продолжительности фармакологического действия, а также предварительное исследование переносимости / безопасности. Фармакодинамическая активность нового лекарственного препарата должна быть изучена в максимально возможном объеме. Специфичная модель для исследования ГТР для человека не установлена. При определении переносимости и оценке нежелательных реакций исследуемого препарата могут быть информативными исследования по оценке состояния когнитивных функций, определению времени реакции и структуры сна.

Должны быть проведены стандартные фармакокинетические исследования. В особенности в исследованиях по оценке зависимости «доза-эффект» должен оцениваться уровень содержания действующего вещества, а при необходимости и метаболитов, обладающих фармакологической активностью в плазме.

Кроме того, для изучения возможных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий следует использовать руководства по изучению лекарственных взаимодействий. Обязательным является при оценке взаимодействий, изучение такового с алкоголем и другими лекарственными препаратами, влияющими на ЦНС.

5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

5.1 Общие рекомендации по стратегии и дизайну клинических исследований

Определяющими признаками генерализованного тревожного расстройства (ГТР) являются чрезмерная тревога и беспокойство, и диагноз может быть поставлен только при наличии выраженных социальных, профессиональных и функциональных нарушений, которые сохраняются на протяжении минимум 6 месяцев (согласно DSM IV наличие функциональных нарушений не является необходимым при постановке диагноза, если значительные клинические признаки заболевания очевидны). Поскольку ГТР является заболеванием с хроническим течением, лечение данной патологии должно быть продолжительным, не ограничиваясь кратковременным применением.

Таким образом, при планировании клинических исследований данное заболевание необходимо классифицировать в соответствии с международной классификационной системой, предпочтительно актуальной версией критериев DSM (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders). Та же система классификации должна быть использована для полной программы разработки лекарственного препарата. При этом использование только шкалы оценки степени тяжести ГТР является недостаточным. Диагноз должен быть поставлен только врачом - психиатром и подтвержден структурированным опросом пациента. У пациентов с тревожными расстройствами чаще встречаются артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта, артриты, заболевания щитовидной железы и др. Следует учитывать и дополнительные параметры, такие как тяжесть заболевания, анамнез, например, продолжительность ГТР и предыдущий исход лечения.

Для диагностики генерализованного тревожного расстройства применяются следующие методы:

1. Клинический метод:
 - 1) клиничко-анамнестический аспект
 - 2) клиничко-психопатологический аспект
 - 3) клиничко-патогенетический аспект
2. Экспериментально-психологический метод
3. Инструментально-лабораторные методы - электроэнцефалографический, биохимический, нейропсихологический, метод лучевой диагностики – магнитнорезонансная томография головного мозга.

Пациентам с ГТР в качестве основной терапевтической стратегии с целью повышения эффективности лечения необходима комбинация психофармакотерапии и психотерапии [14]. Имеются показания и противопоказания как для психофармакологического, так и для психотерапевтического лечения. Они преимущественно связаны с состоянием пациента, побочными эффектами и организационными условиями.

Дизайн клинических исследований напрямую связан с этапом клинической разработки того или иного лекарственного препарата, предлагаемого в качестве кандидата для лечения ГТР, а также с учетом целевой популяции пациентов, что требует тщательного подхода к планированию.

Кроме того, в качестве критериев включения могут быть использованы пороговые значения соответствующей шкалы степени тяжести заболевания.

При клиническом изучении новых лекарственных средств необходимо учитывать особенности диагностики и течения генерализованного тревожного расстройства. Сопутствующие заболевания, предшествующая терапия также влияют на особенности изучения новых ЛП для терапии ГТР.

5.2 Характеристика субъектов и определение популяции

5.2.1 Отбор субъектов исследования

Количество испытуемых определяется для каждого конкретного препарата зависит от фармакотерапевтической группы, предполагаемых механизмов действия и целевых показателей применения в лечении ГТР.

5.2.2 Критерии включения / невключения

Критерии включения

Заболевание следует классифицировать согласно международной общепризнанной системе классификации, последней версии Международной классификации болезней (МКБ) и предпочтительно также использование последней версии критериев Диагностического и статистического Руководства по психическим расстройствам (DSM) [15]. При этом единая система классификации должна быть использована для полной программы разработки лекарственного препарата. Диагноз заболевания должен быть поставлен опытным психиатром и подтвержден структурированным сбором анамнеза / опросом.

Должны быть использованы дополнительные описательные параметры, такие как тяжесть заболевания, также как и подробный анамнез, 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 в соответствии с показанием по подбору дозы в базовых исследованиях. Однако ввиду высокой коморбидности с другими психиатрическими заболеваниями у пациентов с ГТР это может быть затруднительным.

Поскольку большинство пациентов с ГТР почти всегда являются амбулаторными пациентами, целесообразно проведение исследований на амбулаторных пациентах.

Критерии невключения

Если пациенты не соответствуют диагностическим критериям ГТР, то они не должны принимать участие в исследованиях новых лекарственных препаратов при ГТР. Помимо этого в критериях невключения должны быть отражены критерии, которые являются необходимыми для решения проблемы наличия сопутствующих заболеваний у исследуемой популяции.

При разработке новых препаратов для ГТР, особенно при начальных этапах клинической разработки должны быть предусмотрены следующие критерии невключения:

– Пациенты с текущим или недавно перенесенным большим депрессивным расстройством (в течение 6 месяцев после включения в исследование).

– Пациенты с преобладанием и/или с тяжелыми симптомами депрессии (например, не соответствующие критериям DSM IV MDD). Пациенты должны иметь низкие показатели степени тяжести, к примеру (< 2) по пункту 1 Шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS).

- Пациенты с тяжелыми либо серьезными / выраженными симптомами других тревожных расстройств.
- Пациенты с тяжелыми / серьезными / выраженными симптомами обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР).
- Пациенты с наличием в анамнезе либо текущим психическим заболеванием.
- Пациенты с биполярным расстройством.
- Пациенты с начальным или тяжелым пограничным расстройством личности (Axis II disorder).
- Пациенты с хроническим алкоголизмом, либо текущей / недавней зависимостью от психоактивных веществ в анамнезе (в течение последних 6 месяцев).

5.2.3 Дополнительные критерии

При диагностике ГТР все другие тревожные расстройства могут рассматриваться в качестве дифференциального диагноза.

Пациенты с ГТР могут иметь множество жалоб со стороны организма в целом.

ГТР ассоциировано со сниженным общим показателем эмоционального состояния и выявленными признаками снижения занятости и соответствующей повышенной зависимости в социальной помощи, нарушением социальной жизни (например, ограничение дружеских контактов или небольшим количеством досуга) и низкими показателями удовлетворенностью жизни.

Важно учесть, что ГТР ассоциировано с наличием значительных психосоциальных нарушений и оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни.

ГТР часто ассоциировано с широким спектром других психических расстройств (около 17 % пациентов с ГТР сообщали о наличии большого депрессивного расстройства на протяжении жизни). Также у пациентов с ГТР очень часто отмечаются другие тревожные расстройства.

Таким образом, при определении популяции пациентов это необходимо учитывать и предусматривать дополнительные параметры оценки на этапе набора пациентов.

5.3 Исследования II фазы и подтверждающие исследования

5.3.1 Методы оценки эффективности

Результаты следует рассматриваться с точки зрения как клинической, так и статистической значимости. При обнаружении статистически значимого эффекта/воздействия, и если было показано, что данный эффект является выраженным и нечувствительным к используемому методу анализа, данный результат должен быть рассмотрен с клинической точки зрения в зависимости от цели исследования. Следует отметить, что основой для оценки соотношения польза/риск является значимость эффекта воздействия. Это следует учитывать при определении размера выборки в исследованиях.

5.3.2 Определение основных конечных точек

Первичные конечные точки эффективности в подтверждающих исследованиях

Эффективность должна оцениваться с помощью специализированных валидированных шкал оценки. Выбор шкал оценки должен быть обоснован

критериями качества анализа/теста (достоверность/надежность, валидность) и должны быть известна чувствительность к изменениям. Для оценки клинического улучшения необходимы специально разработанные шкалы оценки.

Широко используется шкала Гамильтона для оценки уровня тревоги (НАМ–А), хотя она и не является оптимальной шкалой оценки. Может оказаться полезным проведение структурированного (стандартизованного) опроса. Общая шкала может быть использована в качестве первичной конечной точки, в то время как показатель психической тревожности по шкале Гамильтона для оценки уровня тревоги (НАМ–А) может быть удобен для использования в качестве вторичной конечной точки.

Могут быть использованы и иные шкалы при условии, что они являются подходящими и валидированными.

Должно быть подтверждено/описано улучшение симптоматики как разница между исходным показателем и показателем после проведения лечения, помимо этого должно быть представлено соотношение между пациентами, ответившими на лечение и/ в ремиссии. Ответившими на лечение определяются те пациенты, у которых отмечено клинически значимое снижение относительно исходных показателей по шкале первичных результатов.

Ремиссия определяется как состояние, при котором отсутствуют либо наблюдаются лишь незначительные симптомы заболевания.

Предельные значения по валидированной шкале оценки должны быть определены в протоколе исследования и должны быть обоснованы (для оценки ответа на лечение и для ремиссии).

5.3.3 Определение вторичных конечных точек

Вторичные конечные точки эффективности в подтверждающих исследованиях

В качестве вторичной конечной точки может быть использована Общая оценка (например, 1 или 2 балла по Шкале общего клинического впечатления).

Иные шкалы с установленной эффективностью такие как Шкала инвалидности Шихана (SDS) также могут быть использованы в качестве вторичных конечных точек.

Иные (дополнительные) критерии эффективности

- Иными, дополнительными критериями эффективности могут быть шкалы:
- Изменения по сравнению с исходным уровнем по шкале Гамильтона для оценки уровня тревоги (НАМ–А) для психических и соматических факторов тревожности.

- Тяжесть заболевания по Шкале общего клинического впечатления (CGI).

- Оценка показателя качества жизни для данной популяции пациентов.

Терапевтические подтверждающие исследования

Исследования по оценке зависимости «Доза-Эффект»

Необходимо проведение контролируемых, в параллельных группах исследований при приеме фиксированных доз, используя при этом как минимум 3 режима дозирования для установления, насколько это возможно, нижней границы диапазона клинически эффективной дозы, а также оптимальной дозы. Как правило, целесообразным является включение группы приема плацебо, а также активной группы сравнения.

5.3.4 Продолжительность краткосрочных и долгосрочных исследований

Краткосрочные исследования

В основном, для оценки эффекта лекарственных средств необходимо проведение краткосрочных (не менее 8 недель), проводимых в параллельных группах, двойных слепых, рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Кроме того, как правило, требуется сравнение с эталонным/референтным препаратом в адекватной дозировке при исследовании в 3 группах сравнения. Выбор дозы и препарата сравнения должны быть обоснованы.

Выбор контроля

Исследуемый препарат следует сравнивать как с плацебо, так и с активным контролем, при проведении исследования в трех или более группах. Выбор активного препарата сравнения должен быть обоснован. Активные препараты сравнения следует выбирать из одного из соединений, уже разрешенных к применению по данному показанию. В зависимости от фармакологических свойств исследуемого препарата, данный препарат сравнения может быть выбран среди других соединений с доказанной эффективностью по данному показанию. Препарат сравнения должен быть разрешен к применению по данному показанию и в данном диапазоне доз.

Хотя использование плацебо может рассматриваться как проблема с этической точки зрения, его применение необходимо для демонстрации однозначного эффекта нового препарата, поскольку эффект в группе плацебо может быть выраженным и достаточно вариабельным в различных исследованиях.

Отмывочный период

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.

Методологические подходы

Размер выборки должен быть обоснован с использованием клинических данных (респонденты = клинически выраженное улучшение от исходного уровня по первичному показателю /конечной точке) и критериев биостатистики.

Статистический анализ должен включать в себя различные методы анализа; среди прочего, на предмет назначенного лечения и в соответствии с протоколом. Однако анализ назначенного лечения является первичным параметром для анализа. Обработка выбывших и недостающих данных должна быть изначально спланирована в протоколе исследования. Следует учитывать риск недооценивания или переоценивания эффекта.

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

Долгосрочные исследования

В дополнение к краткосрочным исследованиям необходимо проведение долгосрочных исследований, демонстрирующих, что эффект препарата сохраняется с течением времени. Оптимальным дизайном для демонстрации

сохранения эффекта является рандомизированное исследование отмены препарата. Дизайн рандомизированного исследования отмены у добровольцев (RWS), характеризуется проведением первой фазой, в ходе которой пациенты получают лечение (обычно открытая фаза/без ослепления), и второй фазы, в ходе которой заранее определенные участники первой фазы рандомизируются либо в группу плацебо, либо в одну или несколько групп активного сравнения. Продолжительность открытой фазы должна составлять не менее 2 месяцев и может длиться до 6 месяцев. Продолжительность рандомизированной фазы обычно составляет 6-12 месяцев. В начале рандомизированной фазы, возможно, потребуется уменьшить дозу препарата, во избежание возникновения синдрома отмены.

В рандомизированном исследовании отмены (RWS) эффективность обычно выражается количеством пациентов с ухудшением состояния (рецидивом) и/или временем до наступления данного явления. Оба критерия эффективности представляют интерес и должны быть представлены. При анализе следует тщательно учитывать возможные отклонения, возникающие в результате отсева (не из-за рецидива), и статистические методы борьбы с ними.

Ухудшение или рецидив должны быть описаны в протоколе и должны представлять собой клинически значимое усиление симптомов, оцениваемое по утвержденной шкале оценки при одном или нескольких посещениях.

5.4 Исследования в особых группах

Пожилые пациенты

Хотя уровень распространенности среди пожилых людей, по-видимому, выше, и пожилые люди, по-видимому, беспокоятся больше и в течение более длительного времени, проявления ГТР, по-видимому, существенно не отличаются от проявления у более молодого населения. При этом в отдельных руководствах указано, что сведения об эффективности и безопасности и для пожилых людей могут быть получены из общей базы данных, если только нет особых причин этого не делать, однако решение о непроведении исследований должно быть обосновано.

Экстраполяция дозы для взрослых может быть затруднена из-за фармакокинетических свойств препарата и/или различной чувствительности пожилых людей к фармакодинамике препарата. Поэтому определение безопасной дозы (диапазона) у этих пациентов является основной проблемой. Обычно этот вопрос следует решать перед регистрацией препарата. В принципе, возможны два подхода. Один из них заключается в анализе общей базы данных, в то время как другой заключается в проведении собственных исследований у особых групп пациентов. Оптимальным дизайном могло бы быть плацебо-контролируемое исследование зависимости доза-эффект.

Первый подход может быть принят в качестве ключевой информации для препаратов известных фармакологических классов при условии, что включено достаточное количество пожилых пациентов, что позволяет провести проспективный анализ подгрупп.

Для новых препаратов с новым механизмом действия может потребоваться проведение собственных исследований. В обеих ситуациях должны быть проведены фармакокинетические исследования для подбора дозы.

Дети и подростки

В основном признано, что у детей присутствуют симптомы тревоги и могут являться большой проблемой для детей и их родителей (или лиц, осуществляющих уход). Однако у детей ГТР, по-видимому, является заболеванием, которое (почти) не встречается, а у подростков, по-видимому, его распространенность невелика - около 1%.

Однако за последние годы количество исследований в этой группе пациентов увеличилось, но опыт применения в данной группе по-прежнему ограничен. В основном оно, по-видимому, рассматривается в контексте другого расстройства. Поэтому исследования у детей, вероятно, проводить невозможно, и полученные данные не могут быть обобщены. Хотя уровень распространенности среди подростков невелик, исследования могут представлять интерес.

Шкалы оценки должны быть специфичны для данной возрастной группы и валидированы для данной группы. Следует учитывать разницу в развитии нежелательных явлений, наблюдаемых у взрослых, у детей и подростков. В соответствии с педиатрическим руководством исследования могут проводиться при постмаркетинговом применении после регистрации для применения препарата у взрослой популяции.

Кроме того, в соответствии с руководством по педиатрическим исследованиям следует учитывать влияние на когнитивные способности, обучение, развитие, рост и эндокринные функции; когнитивные способности и процесс обучения следует изучать перед регистрацией с использованием утвержденных тестов, валидированных для соответствующего возраста и группы пациентов. Кроме того, перед получением регистрационного удостоверения и регистрацией следует получить результаты изучения прямого влияния на эндокринные функции у подростков. Долгосрочное влияние на процессы обучения, развития, роста, полового созревания и функциональных возможностей следует изучать в постмаркетинговом периоде.

Исследования в данной популяции пациентов должны быть подкреплены адекватными фармакокинетическими исследованиями.

6 ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА

6.1 Изучение профиля безопасности препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства

Основные рекомендации

Выявленные побочные эффекты следует тщательно контролировать, они должны быть описаны в зависимости от продолжительности лечения, дозы и/или уровня вещества (метаболита) в плазме крови, времени восстановления, возраста и других соответствующих переменных.

Все нежелательные явления должны быть полностью документально описаны с отдельным анализом побочных реакций на лекарственные препараты, включая выбывания пациентов и пациентов, умерших во время исследования.

Следует тщательно контролировать побочные эффекты, характерные для исследуемого фармакологического класса препаратов. Поскольку и серотонин, и дофамин, по-видимому, играют определенную роль в патофизиологическом процессе заболевания, необходимо оценивать возможные побочные эффекты, связанные с этими нейромедиаторными системами, предпочтительно с использованием специальных шкал (например, серотонинергический синдром, экстрапирамидные симптомы). Необходимо оценивать взаимодействие с другими системами нейромедиаторов (например, с норадренергическими, холинергическими и гистаминергическими рецепторами).

Клинические наблюдения должны быть дополнены, при необходимости, соответствующими тестами.

Необходим особый мониторинг за детьми/подростками и пожилыми людьми для оценки переносимости терапии.

Следует предоставить любую имеющуюся информацию о клинических особенностях и терапевтических мерах при случайной передозировке или преднамеренном приеме избыточных доз.

Специфические нежелательные явления

Эффект рикошета / синдром отмены / зависимость

При прекращении терапии могут наблюдаться эффект рикошета и/или отмены препарата.

Следует оценивать наличие явления эффекта рикошета и/или отмены препарата. Дизайны краткосрочных и долгосрочных исследований должны включать по крайней мере одно посещение после прекращения лечения для того, чтобы оценить возникновение синдрома отмены и возвращения симптомов.

Что касается новых соединений, то необходимо проведение по крайней мере одного краткосрочного и одного долгосрочного исследования, включающего короткий период отмены для выявления возможных симптомов отмены. Это можно было бы выявить в рандомизированном исследовании отмены, в ходе которого лечение резко прекращается и пациенты наблюдаются в течение определенного времени для выявления возможного рецидива и симптомов синдрома отмены.

Исследования на животных необходимы для изучения возможности возникновения зависимости при изучении новых классов соединений или при наличии признаков возможного возникновения зависимости. Хроническое течение ГТР увеличивает риск развития зависимости.

Нежелательные реакции со стороны ЦНС

В зависимости от класса исследуемого лекарственного препарата и возможных взаимодействий с различными рецепторами следует изучить влияние на когнитивные способности, время реакции и/или управление автомобилем, а также степень седативного эффекта. Тревога и связанные с ней расстройства являются большой проблемой как для самого пациента, так и для его близких [16]. Учитывая, что по литературным данным тревожность и связанные с ней расстройства были связаны с увеличением в 1,7-2,5 раза риска суицидальных попыток [17-20]. Повышенный риск суицидальных попыток отмечен при ГТР [21] даже при отсутствии сопутствующего расстройства настроения. Эти данные указывают на то, что пациенты с тревожным расстройством нуждаются в тщательной оценке суицидального риска. Следует тщательно контролировать суицидальное поведение. Особое внимание следует уделить попыткам суицида и завершённым суицидам. В ходе исследования необходимо тщательно мониторировать пациентов на предмет суицидальных мыслей, в том числе учитывая, что большая часть исследований проводится на амбулаторных пациентах. Тревожные расстройства, коморбидные с другими тревожными или депрессивными расстройствами, связаны с худшими результатами лечения, большей степенью тяжести и хроническим течением [22-25], большим нарушением функционирования [22], более широким использованием медицинских услуг [26] и более высокими затратами на лечение [27, 28].

Аналогичным образом может потребоваться контроль побочных эффектов со стороны психиатрии (например, депрессии, мании, настроения).

Нежелательные реакции со стороны крови

Особое внимание следует уделить возникновению агранулоцитоза, апластической анемии и снижению количества тромбоцитов.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

Особое внимание следует уделять аритмиям и нарушениям проводимости, в частности удлинению интервала QT, если лекарственный препарат относится к классу, оказывающему сердечно - сосудистые эффекты, или в исследованиях, в которых используются активные препараты сравнения с такими профилями (например, кломипрамин).

Нежелательные реакции со стороны эндокринной системы

Особое внимание следует уделять сексуальным нарушениям, либидо и увеличению веса. В зависимости от фармакологических свойств нового терапевтического средства может потребоваться исследование эндокринологических параметров (например, синдром неадекватной секреции АДГ, секреция пролактина).

6.2 Долгосрочная оценка безопасности препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства

Степень воздействия на популяцию для оценки клинической безопасности, включая долгосрочную безопасность

Общий клинический опыт, как правило, должен включать данные о большой и репрезентативной группе пациентов в соответствии с руководством по воздействию на популяцию.

Соответствующие данные по другим показаниям могут быть использованы в качестве вспомогательной информации по безопасности в приведенном показании.

7 СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Tyrer P., Baldwin D. Generalised anxiety disorder // *Lancet*. 2006. Vol. 16. No. 368 (9553). P. 2156–2166.
2. Караваева Т.А., Коцюбинский А.П. Холистическая диагностика пограничных психических расстройств. Санкт-Петербург: Спецлит, 2017. 286 с.
3. Залуцкая Н.М. 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. С. 80–89.
4. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2015. Vol.17(3). P.327–335. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4610617> (дата обращения: 10.04.2023).
5. Kessler R.C., Keller M.B., Wittchen H. U. The epidemiology of generalized anxiety disorder // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2001. Vol. 24. P. 19–39.
6. The Age of Onset of Anxiety Disorders / J. M. Lijster, B. Dierckx, E. M. Utens et al. // *Can. J. Psychiatry*. 2017 Vol. 62(4). P. 237–246.
7. Weisberg Risa B. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70, Suppl. 2. P. 4–9.
8. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back / D. J. Stein, K. M. Scott, P. de Jonge et al. // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2017. Vol.19(2). P. 127–136.
9. Мартынихин И. А. Гендерные различия эпидемиологии и патогенеза депрессивных и тревожных расстройств в контексте их влияния на эффективность терапии сертралином (Золофтом) // *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2019. № 03. С. 52-58.
10. Залуцкая Н.М. 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. С. 129–134.
11. Maron E., Nutt D. Biological markers of generalized anxiety disorder // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2017. Vol.19 (2) P. 147–158. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573559> (дата обращения: 10.06.2023).
12. Eng W., Heimberg R. G. Interpersonal correlates of generalized anxiety disorder: self versus other perception // *Anxiety Disorders*. 2006. Vol.20. P. 380–387.
13. Бобров А.Е., Файзрахманова Е.В. Клинические, личностные и когнитивно-стилевые особенности больных с тревожными расстройствами // *Российский психиатрический журнал*. 2017. № 5. С. 50–58.
14. Cuijpers P., Sijbrandij M., Kooleetal S. L. Эффективность психотерапии и фармакотерапии в лечении депрессивных и тревожных расстройств: мета-анализ прямых сравнительных исследований // *Всемирная психиатрия (на русском языке)*. 2013. Vol. 2. P. 130–141. (*World Psychiatry*. 2013. Vol. 12. P. 137–148).
15. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 2013. Washington, DC: American Psychiatric Association, Fifth.
16. Severity of anxiety and work-related outcomes of patients with anxiety disorders / S.R. Erickson , S. Guthrie , M. Vanetten-Lee et al. // *Depress Anxiety*. 2009. Vol. 26. P. 1165-1171.

17. The relationship between anxiety disorders and suicide attempts: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / J. Nepon, S.L. Belik, J. Bolton et al. // *Depress Anxiety*. 2010. Vol. 27. P. 791-798.
18. Anxiety disorders and risk for suicide attempts: findings from the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study / J.M. Bolton, B.J. Cox, T.O. Afifi et al. // *Depress Anxiety*. 2008. Vol. 25. P. 477-481.
19. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults / J. Sareen, B.J. Cox, T.O. Afifi et al. // *Arch Gen Psychiatry*. 2005. Vol. 62. P. 1249-1257.
20. Anxiety disorders and suicidality in the National Comorbidity Survey-Replication / J.R. Cougle, M.E. Keough, C.J. Riccardi et al. // *J Psychiatr Res*. 2009. Vol. 43. P. 825-829.
21. Comorbid anxiety as a suicide risk factor among depressed veterans / P.N. Pfeiffer, D. Ganoczy, M. Ilgen et al. // *Depress Anxiety*. 2009. Vol. 26. P. 752-757.
22. Clinical relevance of comorbidity in anxiety disorders: a report from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) / M. Klein Hofmeijer-Sevink, N.M. Batelaan, H.J. van Megen et al. // *J Affect Disord*. 2012, 137. P.106-112.
23. Infrequency of "pure" GAD: impact of psychiatric comorbidity on clinical course / S. Bruce, J. Machan, I. Dyck et al. // *Depress Anxiety*. 2001. No.14. P. 219-225.
24. Shankman S., Klein D. The impact of comorbid anxiety disorders on the course of dysthymic disorder: a 5-year prospective longitudinal study // *J Affect Disord*. 2002. Vol. 70. P. 211-217.
25. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder / K. Boylan, P. Bieling, M. Marriott et al. // *J Clin Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 1106-1113
26. Disorder-specific mental health service use for mood and anxiety disorders: associations with age, sex, and psychiatric comorbidity / C.S. Mackenzie, K. Reynolds, J. Cairney et al. // *Depress Anxiety*. 2012. Vol. 29. P. 234-242.
27. McLaughlin T., Geissler E., Wan G. Comorbidities and associated treatment charges in patients with anxiety disorders // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23. P. 1251-1256.