

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-9-3-8

СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА БОЛЬНЫМИ ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ДЕЙСТВИЯ АНКСИОЛИТИКОВ В ТЕСТОВЫХ ДОЗАХ: ПРОГНОЗ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

М. В. Метлина, Г. Г. Незнамов¹

Проведен анализ показателей субъективной оценки (СО) (переносимость, желание продолжить прием, активирующее и успокаивающее действие препаратов) у больных тревожными расстройствами действия анксиолитиков фабомотизола (афобазол, тестовая доза 15 мг, курсовая — 30 мг) и бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (феназепам, тестовая доза 1 мг, курсовая — 2 мг) и эффективности 14-дневной курсовой терапии по CGI “Общее улучшение” и “Терапевтический эффект”. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи СО и эффективности, а также о возможности использования параметров СО анксиолитиков в тестовых дозах для прогноза результатов последующей терапии больных тревожными расстройствами. Определены диапазоны значений интегральных показателей СО анксиолитиков для прогнозирования их эффективности с высокой вероятностью, подтвержденные результатами логистического регрессионного анализа. Для фабомотизола интегральный показатель активирующего и успокаивающего действия 6 и более баллов в 64 % соответствовал высокой эффективности, а 3 балла и ниже в 80 % — низкой; для бромдигидрохлорфенилбензодиазепина — переносимости и желания продолжить прием препарата 9 и более баллов в 71 % случаев — высокой эффективности, а менее 6 баллов — в 84 % — низкой. Можно полагать, что полученные различия связаны с фармакологическими особенностями, механизмами действия, а также интерцептивными и сигнальными свойствами препаратов.

Ключевые слова: субъективная оценка; однократные тестовые дозы препаратов; прогноз эффективности терапии; анксиолитики; тревожные расстройства; фабомотизол; бромдигидрохлорфенилбензодиазепин.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем психофармакологии и психофармакотерапии является обоснование и разработка способов индивидуального прогноза эффективности психотропных средств у пациентов с психической патологией [4, 23].

Значимость этой проблемы несомненна с учетом данных исследований о том, что терапевтическая эффективность применяемых в лечебной практике психотропных средств при психических заболеваниях, в том числе относительно неглубоких и “легких” невротических и невротоподобных, не превышает 60 – 65 % [16, 23]. Вероятно, это связано со сложностью и мультифакторным характером патогенеза психических расстройств, участием в их генезе и в регуляции нервной и психической деятельности множества нейрохимических и иных механизмов [10], со сложным характером взаимодействия объективных и субъективных факто-

ров, определяющих индивидуальную вариабельность действия психотропных препаратов [8].

С теоретических позиций в качестве потенциальных предикторов терапевтической эффективности психотропных средств могут рассматриваться многие объективные и субъективные показатели, характеризующие различные аспекты состояния больных, механизмы патогенеза конкретных заболеваний и регуляции психических и иных функций, к которым адресовано действие применяемых для их лечения препаратов.

В этой связи в качестве предикторов терапевтической эффективности психофармакологических препаратов предлагаются различные психопатологические, психологические, психо- и электрофизиологические, биохимические, иммунологические и другие показатели [3, 15, 16, 22, 24]. В последние годы приводятся данные о возможности использования в качестве информативных предикторов терапевтического прогноза психотропных средств результаты генетических и нейровизуализационных исследований [17, 26].

Одним из методологически адекватных направлений создания способов эффективного прогноза тера-

¹ ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

певтических результатов действия психофармакологических препаратов у больных психическими расстройствами является превентивная разноуровневая оценка действия препаратов в первых тестовых дозах, применяемая до начала терапевтического процесса [19, 21]. При этом, наряду с различными объективными показателями, в качестве предикторов оцениваются параметры субъективных характеристик больными терапевтического эффекта. Принципиальная возможность использования субъективной оценки для прогноза эффективности психотропных препаратов (антипсихотических, антидепрессантов, анксиолитиков) связана с важной ролью субъективного фактора в реализации действия психотропных средств [1, 25, 27, 28].

Цель настоящей работы — определение возможности прогноза при тревожных расстройствах эффективности анксиолитиков с разными фармакодинамическими характеристиками и спектрами психотропной активности по показателям субъективной оценки больными действия препаратов в тестовых дозах.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинических отделениях ГБУЗ “ПКБ имени Ю. В. Каннабиха ДЗМ”, являвшейся клинической базой ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, проведено исследование субъективной оценки действия анксиолитиков в тестовых дозах, а также терапевтической эффективности 14-дневного применения анксиолитиков фабомотизола (афобазола) и бромдигидрохлорфенилбензодиазепа (феназепам) у 117 больных тревожными расстройствами (43 мужчины и 74 женщины) в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $35,17 \pm 10,05$ г.). Для исследования отбирали пациентов с различными по структуре и тяжести тревожными расстройствами: генерализованными тревожными (ГТР, F41.1 по Международной классификации бо-

лезней 10 пересмотра, МКБ-10) — 36 больных, тревожно-фобическими (ТФР, F40.01) — 45 больных и тревожно-ипохондрическими (ТИР, F45.2) — 36 больных. При определении популяции исследования с включением в нее больных с разной структурой тревожных нарушений учитывали необходимость оценки действия препаратов при состояниях с потенциально разной терапевтической эффективностью анксиолитиков. По современным представлениям препараты этой группы вне зависимости от спектральных характеристик наиболее полно проявляют действие при простых по структуре тревожных расстройствах и снижают эффективность при их усложнении [5, 13].

Клиническая картина отобранных для исследования больных ГТР определялась преобладанием тревожных проявлений, сочетающихся с астенией, нарушениями сна и вегетативными нарушениями. При ТФР и ТИР, наряду с проявлениями тревоги, у больных имелись и более сложные поведенческие паттерны в виде фобий, obsessions (нозофобии, агорафобии, танатофобии), сенесто-ипохондрической симптоматики.

Схема исследования включала получение информированного согласия больных, 7-дневный этап скрининга, оценку действия препаратов в однократной тестовой дозе (в 1-й день терапии) и 14-дневный период их применения.

Проведение исследования разных по фармакологическим характеристикам препаратов было ориентировано на возможность получения общих для анксиолитиков закономерностей и индивидуальных особенностей прогностических параметров субъективной оценки в зависимости от их различий. Фабомотизол — атипичный анксиолитик, механизм его действия связан с возможностью восстанавливать стресс-индуцированное падение связывающей способности бензодиазепинового участка ГАМК_A-рецептора, возникаю-

Таблица 1. Показатели субъективной оценки действия однократной тестовой дозы фабомотизола и бромдигидрохлорфенилбензодиазепа больными тревожными расстройствами

Группа больных	Переносимость	Желание продолжить прием	Активирующее действие	Успокаивающее действие
Фабомотизол				
ГТР	$7,7 \pm 5,2$	$5,7 \pm 5,8$	$3,7 \pm 3,2$	$6,2 \pm 3,2$
ТФР	$8,2 \pm 3,6$	$6,6 \pm 5,1$	$3,2 \pm 3,0^*$	$5,6 \pm 3,1^*$
ТИР	$7,4 \pm 3,6$	$6,6 \pm 3,6$	$3,0 \pm 3,5$	$6,0 \pm 3,1$
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин				
ГТР	$7,6 \pm 4,5$	$8,4 \pm 2,5^3$	$4,3 \pm 3,6^{3,2}$	$8,2 \pm 2,8^3$
ТФР	$6,7 \pm 4,0$	$7,0 \pm 2,9^3$	$1,0 \pm 2,4^{1*}$	$8,1 \pm 2,4^3$
ТИР	$3,6 \pm 6,2$	$4,4 \pm 5,7^{1,2}$	$2,1 \pm 2,6^1$	$5,2 \pm 3,3^{1,2}$
Больные тревожными расстройствами (суммарные данные)				
Фабомотизол	$7,8 \pm 4,1^*$	$6,4 \pm 4,9$	$3,3 \pm 3,3$	$5,9 \pm 3,2^*$
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	$6,1 \pm 5,0^*$	$6,6 \pm 4,1$	$2,3 \pm 3,1$	$7,2 \pm 3,0^*$

Примечание: данные приведены в виде $M \pm \delta$, ^{1,2,3} — достоверность различий между нозологическими группами при $p \leq 0,05$, ¹ — с ГТР, ² — с ТФР, ³ — с ТИР;

* достоверность различий между терапевтическими группами при $p \leq 0,05$.

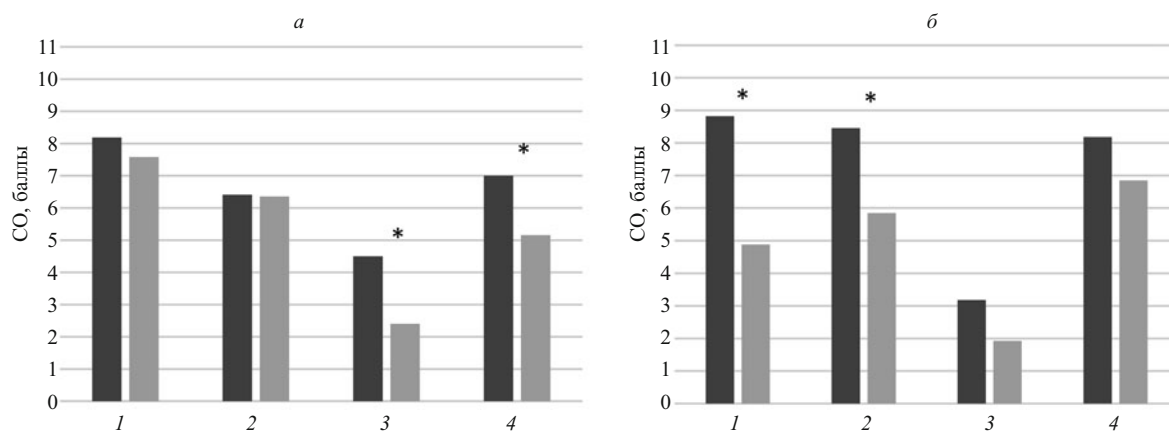


Рис. 1. Субъективная оценка больными тревожными расстройствами действия однократных доз фабомотизола и бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в зависимости от терапевтической эффективности препаратов по субшкале CGI “Общее улучшение”.

По оси абсцисс — показатели СО, по оси ординат — СО, баллы; *а* — фабомотизол, *б* — бромдигидрохлорфенилбензодиазепин; 1 — переносимость, 2 — желание продолжить прием препарата, 3 — активирующее действие, 4 — успокаивающее действие; темные столбики — высокая эффективность, светлые столбики — низкая эффективность;

* достоверность различий между группами больных с разной эффективностью терапии при $p \leq 0,05$.

щее при развитии тревоги, взаимодействием с σ_1 -, MT_1 - и MT_3 -рецепторами и регуляторным участком моноаминоксидазы (МАО) типа А [12]. В спектре психотропной активности препарата анксиолитический эффект сочетается со стимулирующим компонентом, вегетостабилизирующим, антидепрессивным и нейропротекторным действием [14]. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин является типичным бензодиазепином, агонистом ГАМК_A-рецепторов, обладающим всей совокупностью характерных для препаратов этой группы фармакологических эффектов — анксиолитического, противосудорожного, седативного, снотворного, вегетонормализующего, миорелаксирующего, амнестического [11].

В настоящем исследовании фабомотизол получали 80 больных (25 — с ГТР, 30 — с ТФР, 25 — с ТИР) и

37 больных — бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (11 — с ГТР, 15 — с ТФР, 11 — с ТИР). Исследование фабомотизола и бромдигидрохлорфенилбензодиаземина проводили в разные годы по одному и тому же стандартизованному протоколу, одобренному локальным этическим комитетом.

Фабомотизол применяли в однократной дозе 15 мг и терапевтической суточной — 30 мг, распределенной на 3 приема, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин — в однократной дозе 1 мг и суточной — 2 мг, распределенной на 2 приема в течение дня.

Субъективную оценку (СО) больными действия препаратов в первых тестовых дозах проводили с использованием стандартизованной методики, включавшей показатели переносимости и желания продолжить прием препарата (–11 – +11 баллов), характеристик

Таблица 2. Терапевтическая эффективность фабомотизола и бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у больных тревожными расстройствами

Группа больных	Общее улучшение, %		Терапевтический эффект, %	
	высокая эффективность	низкая эффективность	высокая эффективность	низкая эффективность
Фабомотизол				
ГТР	72*	28	76	24
ТФР	34	66	53	47
ТИР	24	76	24	76
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин				
ГТР	46*	54	55	45
ТФР	39	61	60	40
ТИР	27	73	27	73
Больные тревожными расстройствами (суммарные данные)				
Фабомотизол	44	56	52	48
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	38	62	53	47

Примечание: данные представлены в относительных (%) значениях;

* достоверность различий между терапевтическими группами при $p \leq 0,05$.

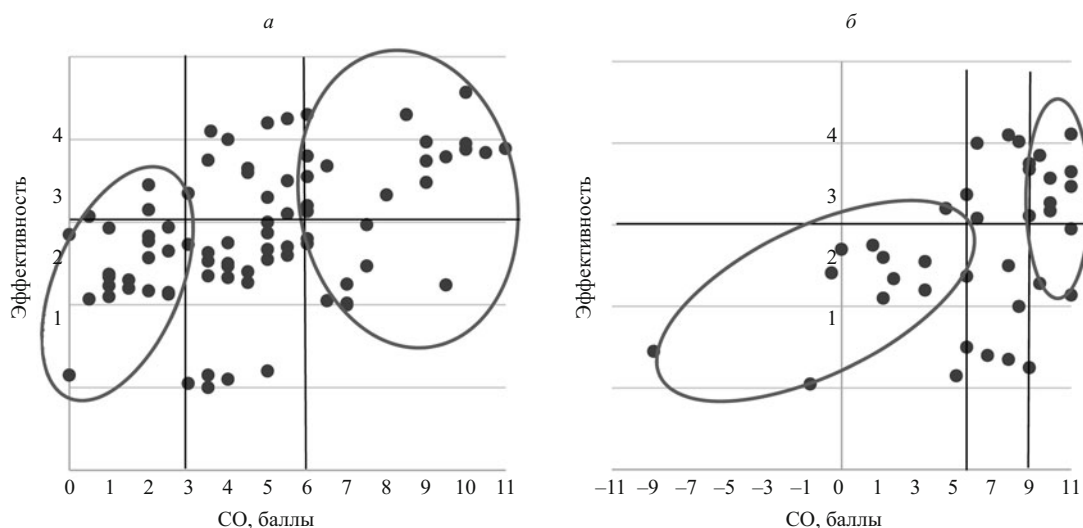


Рис. 2. Взаимосвязь показателей СО больными фабомотизола и бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в однократных дозах и эффективности терапевтического применения препаратов.

По оси абсцисс для фабомотизола (*а*) — усредненный показатель СО активирующего и успокаивающего действия, для бромдигидрохлорфенилбензодиаземина (*б*) — усредненный показатель СО переносимости и желаяния продолжить прием; по оси ординат — эффективность терапии по субшкале CGI “Общее улучшение”.

активирующего и успокаивающего действия (0 – 11 баллов) [11, 25]. При сравнении СО больными действия препаратов применяли усредненные суммарные показатели (переносимости и желаяния продолжить прием препарата, активирующего и успокаивающего действия).

Эффективность терапии анксиолитиков оценивали по субшкалам шкалы общего клинического впечатления CGI — “Общее улучшение” и “Терапевтический эффект” [18]. При анализе терапевтических различий действия препаратов к высокой терапевтической эффективности по субшкале “Общее улучшение” были отнесены “Очень большое” и “Большое улучшение”, по субшкале “Терапевтический эффект” — “Значительный эффект” и “Умеренный эффект”, к низкой терапевтической эффективности по субшкале “Общее улучшение” — “Небольшое улучшение” и “Отсутствие улучшения”, по субшкале “Терапевтический эффект” — “Минимальный эффект” и “Отсутствие эффекта”.

Статистическую обработку данных проводили методом описательной статистики с использованием непараметрических критериев Уилкоксона, Манна — Уитни, хи-квадрат и регрессионного анализа с использованием бинарной логистической пошаговой регрессии. Статистические расчеты производили при помощи программ Microsoft®Excel®2013, IBM SPSS Statistics 22.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных СО больными действия изученных анксиолитиков в тестовых дозах свидетельствует о наличии общих закономерностей, а также об отличиях отдельных показателей, связанных с особенностями

действия препаратов и синдромальной структурой тревожных расстройств (табл. 1).

По показателям СО больными фабомотизол отличается от бромдигидрохлорфенилбензодиаземина лучшей переносимостью, более выраженным активирующим и менее значительным успокаивающим действием, что соответствует представлениям о спектральных особенностях терапевтического действия препаратов [11, 14]. Не выявлено принципиальных различий СО действия фабомотизола больными с синдромально различными состояниями в отличие от снижения показателей СО бромдигидрохлорфенилбензодиаземина больными с ТФР и ТИР.

При сравнительной оценке терапевтической эффективности фабомотизола и бромдигидрохлорфенилбензодиаземина после 14-дневного применения по суммарным данным и большинству показателей в синдромальных группах не выявлено принципиальных различий (табл. 2). При этом установлена отчетливая тенденция к более высокой эффективности препаратов при относительно простой структуре тревожных расстройств при ГТР и ее снижение при усложнении расстройств (при ТФР и ТИР), что соответствует общим для анксиолитиков закономерностям в реализации их терапевтического действия в клинических условиях в зависимости от структуры тревожных нарушений [5]. Выявлена также более высокая эффективность и преимущество фабомотизола, по сравнению с бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у больных ГТР, вероятно, обусловленная, как показано нами ранее, наличием у бензодиазепинов нежелательного при терапии ГТР гипноседативного и миорелаксирующего действия [7].

При анализе особенностей СО больными действия препаратов в тестовых дозах в зависимости от эффек-

тивности их последующего терапевтического применения установлены принципиальные различия фабомотизола и бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (рис. 1). У больных, получавших фабомотизол, выявлены статистически значимые различия в большей выраженности активирующего и успокаивающего действия по показателям СО при высокой эффективности препарата по сравнению с низкой. У больных, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, эти различия выявлены по основным показателям СО. Высокой терапевтической эффективности препарата соответствовали более высокие показатели переносимости и желания продолжить его прием.

Для дальнейшей целенаправленной характеристики взаимосвязи показателей СО больными препаратов в однократных дозах и эффективностью их последующего применения использованы интегральные усредненные параметры СО. При этом для анализа таких соотношений использовали интегральные показатели, информативные для каждого из изученных препаратов. Для фабомотизола он представлен усредненным суммарным показателем активирующего и успокаивающего действия, а для бромдигидрохлорфенилбензодиазепина — переносимости и желания продолжить прием препарата. Эти данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют о наличии взаимосвязи показателей СО больными действия изучаемых анксиолитиков в однократных тестовых дозах и эффективности их применения. При этом для фабомотизола значения среднего интегрального показателя активирующего и успокаивающего действия, отражающего для каждого больного индивидуальные характеристики соотношения указанных терапевтически значимых эффектов препарата, 6 баллов и выше по СО в 64 % соответствуют высокой терапевтической эффективности. Значения 3 балла и ниже в 80 % случаев соответствуют низкой эффективности терапии препаратом. Для бромдигидрохлорфенилбензодиазепина значения усредненного суммарного показателя переносимости и желания продолжить прием препарата, представляющего собой интегральную характеристику переносимости и соответствия его действия состоянию больных, 9 и более баллов в 71 % случаев соответствуют высокой терапевтической эффективности, а 6 и менее баллов — в 84 % предполагают низкие терапевтические результаты (рис. 2).

Установленная принципиальная возможность использования показателей СО больными тревожными расстройствами анксиолитиков в однократных дозах в качестве предикторов их терапевтической эффективности подтверждается результатами логистического регрессионного анализа. Соответствующие формулы вероятностного прогноза при сопоставлении показателей СО больными фабомотизола и терапевтической эффективности по субшкалам CGI “Общее улучшение” (1) и “Терапевтический эффект” (2) свидетельст-

вуют об эффективности терапевтического прогноза по показателям СО в 65 % (1) и 74 % (2).

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

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

Для бромдигидрохлорфенилбензодиазепина показатели прогноза терапевтической эффективности по показателям СО достигают при ее оценке по субшкале CGI “Общее улучшение” (1) — 75 %, а “Терапевтический эффект” (2) — 76 %.

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

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

где p — вероятность высокой эффективности терапии анксиолитиками; A — переносимость; B — желание продолжить прием препарата; C — активирующее действие; D — успокаивающее действие.

Таким образом, полученные данные подтверждают рабочую гипотезу о принципиальной возможности прогноза терапевтической эффективности анксиолитических средств при тревожных расстройствах по показателям СО больными препаратов в первых однократных тестовых дозах. Результаты исследования соответствуют представлениям об эффективности с указанной целью технологии СО психотропных средств в однократных тестовых дозах для предикции результатов терапии различных психотропных препаратов у больных с разными психическими заболеваниями (шизофрения, депрессии, неврозы) [25, 27, 28]. В значительной мере это связано с тем, что СО больными действия психотропных средств отражает объективные характеристики их терапевтического действия [9]. Выявленные различия структуры соотношений показателей терапевтической эффективности и СО у больных, получающих фабомотизол и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, вероятно, связаны с особенностями их фармакологических свойств и механизмов действия, а также интерцептивными и сигнальными эффектами, выявленными в экспериментальных исследованиях, показавшими их отсутствие у фабомотизола в отличие от бензодиазепинов [2].

Результаты исследования также свидетельствуют о значимости субъективного фактора в реализации терапевтического действия психотропных средств. В связи с этим они представляются важными с методологических позиций для обоснования необходимости оценки субъективных характеристик при разработке методической базы и клинических исследованиях новых психотропных препаратов, в том числе анксиолитиков.

ВЫВОДЫ

1. Установлена принципиальная возможность использования методологии СО анксиолитиков в однократных тестовых дозах для прогноза их терапевтической эффективности у больных тревожными расстройствами.

2. Возможность предикции высокой эффективности фабомотизола по показателям СО достигает 64 %, низкой — 80 %, бромдигидрохлорфенилбензодиазепина — высокой эффективности 71 %, низкой — 84 %.

3. Показатели терапевтического прогноза фабомотизола с использованием логистического регрессионного анализа параметров СО составляют 65 – 74 %, бромдигидрохлорфенилбензодиазепина — 75 – 76 %.

Работа выполнена в рамках Государственного задания по теме № 0521-2019-0002 “Разработка новых средств и методов фармакотерапии тревожных расстройств и депрессивных состояний”.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. И. Бородин, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (2009).
2. А. В. Волкова, Т. С. Калинина, Т. А. Воронина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **73**(10), 2 – 6 (2010).
3. А. Ф. Изнак, Е. В. Изнак, И. В. Олейчик и др., *Ж. неврол. и псих. им. С. С. Корсакова*, № 12, 54 – 59 (2014).
4. *Клиническое применение современных антидепрессантов*, С. Н. Мосолов (ред.), Санкт-Петербург (1995), сс. 78 – 92.
5. Л. С. Мехилане, *Химия, фармакология и клиника нейролептиков*, Тарту (1986), сс. 140 – 143.
6. Г. Г. Незнамов, С. А. Сюняков, Т. С. Сюняков и др., *Психиатрия и психофармакотер.*, **16**(5), 24 – 29 (2014).
7. Г. Г. Незнамов, Т. С. Сюняков, Н. Н. Золотов и др., *Психиатрия и психофармакотер.*, **16**(2), 40 – 47 (2014).
8. Г. Г. Незнамов, М. В. Метлина, Н. И. Богданова и др., *Психиатрия и психофармакотер.*, **19**(3), 10 – 19 (2017).
9. Г. Г. Незнамов, В. К. Бочкарев, *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **118**(9), 53 – 60 (2018).
10. С. Б. Середенин, *Создание новых анксиолитиков с позиций мультифакториального контроля тревожных реакций*, Ч. 2, спец. вып., Санкт-Петербург (2007).
11. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов, В. П. Жердев, *Феназепам: 25 лет в медицинской практике*, Наука, Москва (2007).
12. С. Б. Середенин, М. В. Воронин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **72**(1), 3 – 11 (2009).
13. А. Б. Смулевич, М. Ю. Дробижев, С. В. Иванов, *Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине*, Медиа Сфера, Москва (2005).
14. Т. С. Сюняков, С. А. Сюняков, Г. Г. Незнамов, *Психиатрия и психофармакотер.*, № 3, 39 – 48 (2015).
15. А. Т. Amare, К. О. Schubert, F. Tekola-Ayele, et al., *Front Psychiatry*, **9**, 65 (2018).
16. D. S. Baldwin, S. Waldman, C. Allgulander, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **14**(5), 697 – 710 (2011).
17. L. B. Cu, M. Cai, X. R. Wang, et al., *Brain Behav*, **9**(2) (2019).
18. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, W. Guyo (ed.), Rockville, Maryland, 217 – 222 (1976).
19. R. L. Findling, J. Groark, K. A. Tourian, et al., *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.*, **26**(10), 909 – 921 (2016).
20. J. Hannestad, N. D. Gioia, M. Bloch, *Neuropsychopharmacology*, **36**, 2452 – 2459 (2011).
21. T. R. Hogan, A. G. Awad, R. Eastwood, *Can. J. Psychiatry*, **30**, 246 – 248 (1985).
22. R. Iniesta, K. Malki, W. Maier, et al, *J. Psychiatric Res.*, **78**, 94 – 102 (2016).
23. A. H. Kemp, E. Gordon, A. J. Rush, L. M. Williams, *CNS Spectrums*, **13**(12), 1066 – 1086 (2008).
24. E. Maron, D. Nutt, *Dialogues Clin. Neurosci.*, **17**(3), 305 – 317 (2015).
25. G. G. Neznamov, V. K. Bochkarev, S. B. Seredenin, *Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs*, Graffham, Edinburg (1994), pp. 151 – 159.
26. J. G. Pouget, T. A. Shams, A. K. Tiwari, D. J. Müller, *Dialogues Clin. Neurosci.*, **16**(4), 555 – 566 (2014).
27. S. Priebe, M. Broker, *Eur. Psychiatry*, **12**, 28 – 33 (1997).
28. T. VanPutten, P. R. A. May, *Arch. Gen. Psychiatry*, **35**, 477 – 480 (1978).

Поступила 09.06.19

SUBJECTIVE ASSESSMENT OF SINGLE DOSES OF ANXIOLYTICS BY PATIENTS WITH ANXIETY DISORDERS: PREDICTION OF THERAPEUTIC EFFICACY

M. V. Metlina and G. G. Neznamov

V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Moscow

Subjective assessment (SA) of single dose effects (tolerability, wish to continue the treatment, activating and sedating effects) of anxiolytics was studied in patients with anxiety disorders. Patients were treated for 14 days with either fabomotizole (single dose 15 mg, daily dose 30 mg) or bromodihydrochlorophenyl benzodiazepine (phenazepam) (single dose 1 mg, daily dose 2 mg). SO indices were compared to the treatment efficacy as measured with respect to CGI general improvement scale and therapeutic effect subscales. A correlation between the subjective assessment and treatment efficacy scores was revealed and it can be hypothetically used for the long-term treatment efficacy prediction in patients with anxiety disorders. Using logistic regression models, the critical margins of integral subjective scores associated with higher predictive power for the treatment efficacy were determined. For fabomotizole, the integral indicator of the activating and sedative effect of 6 points in 64% cases corresponded to high therapeutic efficacy, and 3 points in 80% indicated low efficacy. For phenazepam, the tolerability and wish to continue treatment of 9 points in 71% cases corresponded to high efficiency, and 6 points in 84% indicated low efficacy. It can be suggested that the observed differences were related to pharmacology features, mechanisms of drug action, and signal properties of drugs.

Keywords: subjective assessment single test doses of drugs prediction of treatment efficacy anxiolytics anxiety disorders fabomotizole bromodihydrochlorophenyl benzodiazepine.