

Эффективность и безопасность препарата Ранквилон® в терапии пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации: результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового клинического исследования фазы III

Караваяева Т.А.¹⁻⁴, Крупицкий Е.М.^{1,5}, Баринов А.Н.⁶, Колик Л.Г.⁷, Ищенко К.А.⁸, Хачева К.К.⁸

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁶Медицинская академия Акционерного общества «Группа компаний «Медси», Москва, Россия

⁷ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия

⁸АО «Валента Фарм», Москва, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата Ранквилон® (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана), таблетки 1 мг¹ (АО «Валента Фарм», Россия), в дозе 6 мг/сут в сравнении с плацебо (ПЛ) в терапии пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации.

Материал и методы. Всего в клиническое исследование (КИ) включено 220 пациентов с тревожными состояниями при неврастении (F48.0) или расстройстве адаптации (расстройстве приспособительных реакций (F43.2)) и баллом по Шкале оценки тревоги Гамильтона (Hamilton anxiety rating scale, HARS) от 18 до 24 включительно, выраженностью астении по шкале самооценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) более 50 баллов, а также не менее 4 баллами по субшкале тяжести шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression—Severity, CGI-S), которые были случайным образом распределены на две группы и получали лечение в двойном слепом режиме. Пациенты 1-й группы (n=110) получали препарат Ранквилон®, таблетки 1 мг, в дозе 6 мг/сут (по 2 таблетки 3 раза) в течение 28 дней. Пациенты 2-й группы (n=110) получали ПЛ в таком же режиме дозирования. Первичным критерием эффективности в КИ была оценка частоты ответа пациентов на терапию (доля респондеров) в виде снижения среднего суммарного балла уровня тревоги по шкале Гамильтона (HARS) на ≥50% на визите 3 (день 29±1) по сравнению с исходным значением визит 0 (дни от -7 до -1). Вторичные критерии эффективности включали оценку различных параметров в динамике на визите 2 (день 15±1), и 3 (день 29±1) по сравнению с исходным (визит 0), в частности: по шкале HARS — доля пациентов со снижением уровня тревоги на ≥50% и доля с ≤17 баллами, средний суммарный балл тревоги; по субшкале CGI-I — доля пациентов со значительным и выраженным улучшением, средний суммарный балл улучшения состояния; по субшкале CGI-S — доля пациентов с оценкой 1 или 2 балла, средний суммарный балл изменения тяжести состояния; по шкале MFI-20 — изменение значения общего среднего суммарного балла, доля пациентов со снижением среднего суммарного балла на 25%, на 50% и до ≤30 баллов, изменения значений средних суммарных баллов по всем отдельным субшкалам шкалы; по шкале Спилбергера-Ханина — изменение значений среднего суммарного балла личностной тревожности и ситуативной тревожности. Для оценки безопасности проводился анализ мониторинга нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ), клинически значимых отклонений жизненно важных показателей, лабораторных показателей, параметров ЭКГ.

¹ Торговое наименование препарата – Ранквилон®. Ранквилон® (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана), таблетки 1 мг. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(004206)-(ПГ-РУ) от 29.12.2023.



Результаты. Доля ответивших на терапию пациентов-респондеров со снижением суммарного балла на 50% и более по шкале HARS на визите 3 (день 29±1) по сравнению с исходным значением (визит 0) была статистически значимо выше ($p<0,0001$) в 1-й группе по сравнению со 2-й группой, соответственно, составила 70,0% ($n=77$) и 24,5% ($n=27$) (разница — 45,5% ($n=50$)). Оценка всех вторичных критериев эффективности также показала статистически значимое преимущество терапии в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p<0,05$). Всего было зарегистрировано 64 НЯ у 44 (20,0%) пациентов: 43 НЯ у 28 пациентов (25,5%) в 1-й группе и 21 НЯ у 16 (14,6%) пациентов во 2-й группе. Не выявлено значимой разницы между группами терапии по числу пациентов с НЯ ($p=0,063$). В обеих группах зарегистрированы легкие НЯ, не было пациентов с серьезными НЯ (СНЯ), с тяжелыми НЯ, с СНЯ с летальным исходом, с НЯ, приведшими к отмене исследуемой терапии. Не было зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы при оценке жизненно важных показателей, лабораторных показателей и параметров ЭКГ.

Заключение. Подтверждено превосходство терапии препаратом Ранквилон®, таблетки 1 мг, в дозе 6 мг/сут над ПЛ в снижении тревоги у пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, аналогичный установленному на ПЛ.

Ключевые слова: тревожные состояния, неврастения, расстройства адаптации, расстройство приспособительных реакций, холецистокининовая система, Ранквилон®.

Информация об авторах

Караваева Татьяна Артуровна — e-mail: tania_kar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Крупницкий Евгений Михайлович — e-mail: kruenator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Баринов Алексей Николаевич — e-mail: mmom-mc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7146-2024>

Колик Лариса Геннадьевна — e-mail: kolik_lg@academpharm.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>

Ищенко Константин Альбертович* — e-mail: Konstantin.Ischenko@valentapharm.com; <https://orcid.org/0009-0007-0532-5727>

Хачева Кристина Константиновна — e-mail: Kristina.Khacheva@valentapharm.com; <https://orcid.org/0000-0001-9441-4797>

Как цитировать: Караваева Т.А., Крупницкий Е.М., Баринов А.Н., Колик Л.Г., Ищенко К.А., Хачева К.К. Эффективность и безопасность препарата Ранквилон® в терапии пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования фазы III. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:4-2:78-99. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-4-1047>.

Конфликт интересов: Крупницкий Е.М. — заместитель главного редактора, Караваева Т.А. — член редакционной коллегии. Статья спонсируется компанией «Валента Фарм». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Efficacy and safety of Ranquilon® in the therapy of patients with anxiety associated with neurasthenia and adjustment disorder: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase 3 clinical trial

Tatiana A. Karavayeva^{1,4}, Evgeny M. Krupitsky^{1,5}, Alexey N. Barinov⁶, Larisa G. Kolik⁷, Konstantin A. Ishchenko⁸,
Kristina K. Khacheva⁸

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology, Saint Petersburg, Russia

⁵I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁶Medical Academy of "MEDSI-group", Moscow, Russia

⁷Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

⁸JSC "Valenta Pharm", Moscow, Russia

Research article

Summary. Objective: to evaluate the efficacy and safety of Ranquilon® (INN amide N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan) tablets 1 mg² at a dose of 6 mg per day (JSC "Valenta Pharm", Russia) compared with placebo in the treatment of patients with anxiety in neurasthenia and adjustment disorder. **Material**

² Trade name of Ranquilon®. Ranquilon® (amide N-(6-phenylhexanoyl)-glycyl-L-tryptophan) tablets 1 mg. Marketing authorization number: ЛПН-№(004206)-(PT-RU), registration date 29.12.2023

and methods. The clinical trial (CT) included a total of 220 patients with anxiety due to neurasthenia or adjustment disorder (adaptive reaction disorder) and a score on the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) from 18 to 24 inclusive, the severity of asthenia on the self-assessment scale of asthenia (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) is more than 50 points, as well as at least 4 points on the severity subscale of the clinical global impression scale (Clinical Global Impression—Severity, CGI-S), who were randomly assigned to two groups and received double-blind treatment. Patients of group 1 (n=110) received Ranquilon[®], 1 mg tablets, at a dose of 6 mg/day (2 tablets 3 times) for 28 days. Patients of group 2 (n=110) received PL in the same dosage regimen. The primary outcome measure for the clinical trial was the assessment of patient response rate (proportion of responders) as a $\geq 50\%$ reduction in the mean total Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) score at Visit 3 (Day 29 $\pm$ 1) compared to baseline at Visit 0 (days from -7 to -1). Secondary efficacy criteria included assessment of various parameters over time at visits 2 and 3 compared to the baseline (visit 0), in particular: on the HARS scale—the proportion of patients with a decrease in anxiety level (in the mean total score) by $\geq 50\%$ and the proportion with ≤ 17 points, average anxiety score; for the CGI-I subscale—the proportion of patients with significant and pronounced improvement, on the CGI-S subscale—the proportion of patients with a score of 1 or 2 points, the mean total score of the change in the severity of the condition; on the MFI-20 scale—change in mean total score, the proportion of patients with a decrease in mean total score by 25%, by 50% and to ≤ 30 points, the mean total score for all subscale items; on the Spielberger-Hanin scale—change in the mean total score of personal anxiety and situational anxiety. To assess safety monitoring of adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), clinically significant deviations in vital signs, laboratory parameters, ECG parameters, etc. was analyzed. **Results.** The proportion of responders with a $\geq 50\%$ reduction in HARS mean total score at Visit 3 (Day 29 $\pm$ 1) compared to baseline (Visit 0) was statistically significantly higher ($p < 0.0001$) in in group 1 (Ranquilon[®]) compared with group 2 (PL), respectively, was 70.0% (n=77) and 24.5% (n=27) (difference—45.5% (n=50)). Evaluation of all secondary efficacy criteria also showed a statistically significant benefit of therapy in Group 1 compared to Group 2 ($p < 0.05$).

A total of 64 AEs were recorded in 44 (20.0%) patients: 43 AEs in 28 patients (25.5%) in Group 1 and 21 AEs in 16 (14.6%) patients in Group 2. There was no significant difference between treatment groups in the number of patients with AEs ($p = 0.063$). In both groups, mild AEs were recorded; there were no patients with serious AEs (SAEs), SAEs with fatal outcome, or AEs that led to discontinuation of study therapy. No clinically significant abnormalities observed in vital signs, laboratory parameters, or ECG parameters. **Conclusion.** The superiority of Ranquilon[®] tablets 1 mg at a dose of 6 mg per day therapy over placebo in reducing anxiety in patients with conditions due to neurasthenia and adaptation disorder was confirmed. The drug demonstrated a favorable safety profile similar to that established for PL.

Key words: anxiety states, neurasthenia, adjustment disorder, disorder of adaptive reactions, cholecystokinin system, Ranquilon[®].

Information about the authors

Tatiana A. Karavayeva—e-mail: tanika_kar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Evgeny M. Krupitsky—e-mail: kruenator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Alexey N. Barinov—e-mail: mmom-mc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7146-2024>

Larisa G. Kolik—e-mail: kolik_lg@academpharm.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>

Konstantin A. Ishchenko*—e-mail: Konstantin.Ishchenko@valentapharm.com; <https://orcid.org/0009-0007-0532-5727>

Kristina K. Khacheva—e-mail: Kristina.Khacheva@valentapharm.com; <https://orcid.org/0000-0001-9441-4797>

To cite this article: Karavayeva TA, Krupitsky EM, Barinov AN, Kolik LG, Ishchenko KA, Khacheva KK. Efficacy and safety of Ranquilon[®] in the therapy of patients with anxiety associated with neurasthenia and adjustment disorder: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, phase 3 clinical trial. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:78-99. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-4-1047>. (In Russ.)

Conflict of interest: Evgeny M. Krupitsky—deputy chief editor, Tatiana A. Karavaeva—member of the editorial board. This article has been supported by Valenta Pharm. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Тревожные расстройства часто коморбидны у пациентов с различной соматической, в том числе, неврологической патологией. Исследования показывают, что на протяжении жизни с ними сталкивается от 25% до 50% населения [6]. Тревогу рассматривают как независимый фактор

риска развития неинфекционных хронических заболеваний, в том числе, неврастении и расстройства адаптации (РА) [23].

Под неврастением понимают проявления астении, причиной и движущим фактором развития которой является негативное психогенное воз-

действие (травмирующее переживание) [22]. Выделяют первичную (реактивную) неврастению, которая возникает на фоне стресса, эмоциональных перегрузок, переживаний, и вторичную (симптоматическую) неврастению на фоне заболеваний различных органов и систем [7]. Для неврастении характерно разнообразие клинических симптомов: эмоциональная лабильность, нервозность, тревожность, повышенная сенсорная чувствительность к яркому свету и звукам, шуму, может наблюдаться их сочетание с различными вегетативными (соматоформными) симптомами, а также с головокружением, нарушениями памяти, трудностью концентрации внимания, в сочетании с астеническими жалобами (общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, адинамия, сонливость и др.). Отличительной особенностью симптомов неврастении является то, что, как правило, они не проходят после отдыха, что отличает ее от физиологической усталости [7, 22].

В отечественной науке неврастения — одна из классических форм невротических расстройств, рассматривается как психогенное заболевание, проявляющееся неспособностью личности справляться с повседневной нагрузкой вследствие выраженного чувства усталости, сопровождающееся расстройством сна и функциональными соматовегетативными нарушениями. Психогенной основой заболевания является выраженное внутреннее противоречие между предъявляемым к себе жестким набором требований со стороны индивида и неспособностью им соответствовать вследствие преморбидных конституционных особенностей либо из-за их нереалистичности. Выделяют гипостенический и гиперстенический варианты неврастении. В развитии первого основную роль играют биологические особенности личности в виде астенической конституции, снижающей толерантность индивида даже к обычным среднестатистическим нагрузкам. При гиперстеническом варианте в основном лежат стенические, категоричные, амбициозные индивидуальные черты, где высокие достижения и перфекционизм в сфере деятельности составляют особо значимые компоненты системы отношений, что приводит к перенапряжению, игнорированию биологических границ переносимости нагрузок. Основным в патогенезе неврастении становится отрицание сигнальной функции утомления, как «команды» о необходимости прекратить деятельность. В ответ индивид прикладывает дополнительные волевые усилия и это приводит к аффективному и интеллектуальному истощению [3].

Неврастения (в МКБ-10 код F48.0) относится к группе «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства» (F40-F48), которые объединены в одну большую группу в силу их исторической связи с концепцией невроза и связи основной части этих нарушений с психологическими причинами. Выделяются два основных типа расстройства, симптомы которых в значительной степени перекрывают друг друга.

При первом типе основным симптомом является жалоба на повышенную утомляемость (явления астении) после умственной работы, которая снижает профессиональную продуктивность и эффективность в повседневных делах.

Умственная утомляемость обычно описывается пациентами как неприятное вмешательство отвлекающих ассоциаций или воспоминаний с возникновением рассеянности и невозможностью сосредоточиться, с ослаблением памяти и в целом непродуктивной умственной деятельности. При другом типе основными являются ощущения физической слабости и истощаемости (изнеможение) даже после минимальных нагрузок или усилий (явления астении), сопровождающиеся явлениями невозможности расслабиться, а также вегетативными или соматическими (соматоформными) симптомами (например, мышечными болями). Для неврастении характерны раздражительность, озабоченность по поводу умственного и физического неблагополучия, также тревога с беспокойством и расстройством настроения (депрессия) с подавленностью и снижением способности к чувствам радости и наслаждения (ангедония) (небольшой степени выраженности и, не позволяющей поставить диагноз депрессия или/и тревога). Кроме этого, присутствуют нарушения сна в виде бессонницы (с преимущественными нарушениями начальной и промежуточных фаз сна), и также может быть выраженная гиперсомния.

Оба типа характеризуются рядом других неприятных проявлений из группы соматоформных (вегетативных) расстройств, таких как головокружение, головные боли напряжения, чувство неустойчивости, диспепсия и др. Если у пациента предполагается наличие неврастении, прежде всего необходимо исключить депрессивное или тревожное расстройство. Для постановки этих диагнозов должно быть однозначное соответствие существующим критериям депрессивного или тревожного расстройства. Неврастению или неврастенический синдром также разграничивают от нозологий из группы «Соматоформные расстройства» (F45), при этом неврологи Российской Федерации и стран СНГ, как и другие врачи психиатрических специальностей, диагностируют этой группе больных «Другие нарушения нервной системы» (G90–G99) и преимущественно «Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы» (G90), например, устанавливая диагнозы «вегето-сосудистая дистония» или «нейро-циркуляторная дистония» и кодируя их как «Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы» (G90.8) и «Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное» (G90.9). Пациенты, которые по разным причинам не стремятся к получению медицинской помощи у психиатра или психотерапевта, проходят лечение в медицинских учреждениях именно с этими диагнозами — доля таких пациентов в структуре неврологического приема составляет около 10% (порядка 30 000 пациентов в год в ГК МЕДСИ по данным базы «Medialog» за 2023 — 2024 гг.), они

занимают второе место в структуре обращаемости к неврологу (после скелетно-мышечной боли). В структуре диагнозов психотерапевтов ГК МЕДСИ в 2023 году код F48.0 занимал лишь 8-е место, устанавливаясь 2,7% пациентов; в текущем 2024 г. этот диагноз вышел на 5-е место, и устанавливается 3,5% пациентов.

Характерными чертами неврастенического синдрома является акцент пациента на утомляемости и слабости, а также наличие тревожности с беспокойством и раздражительностью по поводу снижения умственной и физической работоспособности. При соматоформных или вегетативных расстройствах в клинической картине доминируют жалобы на соматические (вегетативные) проявления (даже, если у больного имеются какие-либо соматические заболевания, они не объясняют высокую степень выраженности симптомов, жалоб или страданий пациента) и также неадекватная озабоченность по поводу возможного физического заболевания (у пациента могут быть настойчивые требования проведения медицинских обследований, несмотря на повторные отрицательные их результаты и заверения врачей, что симптомы не имеют соматической природы) [21, 48].

Для постановки диагноза «неврастения» требуется соответствие следующим диагностическим критериям [21, 48]:

а) постоянные жалобы на повышенную утомляемость после умственной работы или жалобы на слабость в теле и истощение после минимальных усилий;

б) по крайней мере два из следующих симптомов: ощущение мышечных болей, головокружение, головные боли напряжения, невозможность расслабиться, раздражительность, нарушение сна, диспепсия;

в) любые имеющиеся вегетативные или депрессивные симптомы не настолько продолжительные (стойкие) и серьезные, чтобы соответствовать критериям любого из более специфических расстройств в данной классификации.

Группа расстройств «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации» (F43) отличается от других групп тем, что в нее включены расстройства, идентифицируемые не только на основе симптоматики и характера течения, а также на основе очевидности влияния исключительно неблагоприятного события (событий) в жизни, ведущего к продолжительным неприятным обстоятельствам, вызвавшего острую стрессовую реакцию, или значительные перемены в жизни, и обусловившего нарушение адаптации. Одним из этих заболеваний является Расстройство приспособительных реакций (Расстройство адаптации (РА) F43.2 [21, 48]. В описании и комментариях в МКБ-10 к РА особо выделено, что это состояния субъективного дистресса и эмоционального расстройства, обычно препятствующие социальному функционированию и продуктивности, и возникающие в период адаптации к значительному изменению в жизни или стрессовому жизненному

событию (включая наличие или возможность серьезной физической болезни).

Стрессовый фактор может поражать интегральность социальной сети больного (потеря близких, переживание разлуки), более широкую систему социальной поддержки и социальных ценностей (миграция, положение беженца). Стрессор (стресс-фактор) может затрагивать индивидуума или также его микросоциальное окружение. Более важную, чем при другой патологии, роль в риске возникновения и формирования адаптационных расстройств играет индивидуальная предрасположенность или уязвимость, но тем не менее считается, что состояние не возникло бы без стрессового фактора. Проявления различны и включают депрессивное настроение, тревогу, беспокойство (или их смешение), чувство неспособности справляться, планировать или продолжать оставаться в настоящей ситуации, а также некоторую степень снижения продуктивности в ежедневных делах. Пациент может чувствовать склонность к драматическому поведению и вспышкам агрессивности, однако они встречаются редко. Тем не менее, дополнительно, особенно у подростков, могут отмечаться расстройства поведения (например, агрессивное или диссоциальное поведение).

Ни один из симптомов не является столь существенным или преобладающим, чтобы свидетельствовать о более специфическом диагнозе. Начало расстройства фиксируется в течение месяца после стрессового события или негативного изменения жизни, а продолжительность симптоматики обычно не превышает 6 месяцев (за исключением пролонгированной депрессивной реакции, обусловленной расстройством адаптации, F43.21). При сохранении симптоматики диагноз рекомендуется изменить в соответствии с имеющейся клинической картиной. Диагноз зависит от внимательной оценки соотношения между: а) формой, содержанием и тяжестью симптомов; б) анамнестическими данными и личностью; в) стрессовым событием, ситуацией и жизненным кризисом. Наличие третьего фактора должно быть четко установлено и должны быть веские, доказательства, что расстройство не появилось бы без него. Если стрессор относительно мал и, если временная связь (менее 3 мес) не может быть установлена, расстройство следует классифицировать в соответствии с имеющимися признаками другими кодами (например, F41 — другие тревожные расстройства, F40 — фобические тревожные расстройства, F45 — соматоформные расстройства или G90 — расстройства вегетативной [автономной] нервной системы, F32 — депрессивный эпизод и др.).

В РА выделяют несколько нозологических форм. Кратковременная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.20) — транзитное мягкое депрессивное состояние, не превышающее 1 месяца по длительности. Пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.21) — легкое депрессивное состояние в от-

вет на длительную подверженность стрессовой ситуации, но продолжающееся не более 2 лет. Смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.22) — отчетливо выраженные тревожные и депрессивные симптомы, но их уровень не больше, чем в смешанном тревожном и депрессивном расстройстве (F41.2) или в другом смешанном тревожном расстройстве (F41.3). Расстройство адаптации с преобладанием нарушения других эмоций (F43.23) — обычно включает симптомы нескольких типов эмоций, таких как тревога, депрессия, беспокойство, напряженность и гнев, симптомы тревоги и депрессии могут отвечать критериям смешанного тревожного и депрессивного расстройства (F41.2) или другого смешанного тревожного расстройства (F41.3), но они не являются столь преобладающими, чтобы могли быть диагностированы другие более специфические депрессивные или тревожные расстройства (эта категория должна использоваться и у детей, когда имеется регрессивное поведение, такое как энурез или сосание пальца). Расстройство адаптации с преобладанием нарушения поведения (F43.24) — основным является нарушение поведения, например, подростковая реакция горя, проявляющаяся агрессивным или диссоциальным поведением. Смешанное расстройство эмоций и поведения, обусловленное расстройством адаптации (F43.25) — явными характеристиками являются как эмоциональные симптомы, так и расстройства поведения. Другие специфические преобладающие симптомы, обусловленные расстройством адаптации (F43.28) [21, 48].

Некоторые существующие пробелы в понимании и диагностике РА были существенно решены благодаря, представленным в пятом издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5) и в одиннадцатом издании Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-11) четким диагностическим критериям РА. Основные диагностические критерии РА в DSM-5 включают 5 пунктов:

А. Появление эмоциональных или поведенческих симптомов должно произойти в ответ на идентифицируемый стрессор и в течение 3 месяцев после стрессора;

В. Эти симптомы являются клинически значимыми, они характеризуются: дистрессом, непропорциональным тяжести или интенсивности стрессора (с учетом контекстуальных и культурных факторов) или значительным нарушением в социальной, профессиональной или других сферах функционирования;

С. Расстройство не соответствует диагностическим критериям другого психического расстройства и не является обострением ранее существовавшего расстройства;

Д. Симптомы не отражают реальную потерю (урон);

Е. Симптомы не длятся более 6 месяцев после устранения стрессора или его последствий [26].

Диагностические критерии РА, представленные в МКБ-11: 1. Наличие идентифицируемого психосоциального стрессора(ов). Симптомы появляются в течение 1 месяца после воздействия стрессора; 2. Озабоченность (руминации), связанная со стрессором или его последствиями в форме хотя бы одного из следующих явлений: а) чрезмерное беспокойство по поводу стрессора, б) повторяющиеся тревожные мысли о стрессоре, в) постоянные размышления о последствиях стрессора; 3. Неспособность адаптироваться к стрессору, вызывающему значительные нарушения в личной, семейной, социальной, образовательной, профессиональной или других важных сферах функционирования; 4. Симптомы не обладают достаточной специфичностью или тяжестью, чтобы обосновать диагноз другого психического или поведенческого расстройства; 5. Симптомы обычно проходят в течение 6 месяцев, если только стрессор не сохраняется в течение более длительного периода [49].

В центре внимания подхода к РА в DSM-5 остается дистресс или нарушения, связанные со стрессором, который считается чрезмерным (по сравнению с принятыми нормами). С другой стороны, в МКБ-11 внесены изменения, которые озаменовали значительный сдвиг парадигмы, в соответствии с DSM, в МКБ-11 РА признано состоянием, связанным со стрессом, и отнесено в главу «Расстройства, специфически связанные со стрессом» («Disorders Specifically Associated with Stress»). Расхождение с DSM концептуализируется рассмотрением РА как неспособность адаптироваться к стрессору, о чем свидетельствует озабоченность им и его последствиями. В версиях DSM-5 и МКБ-11 диагноз РА имеет много общего, согласно обоим наборам критериев, диагноз должен быть поставлен вслед за идентифицируемым жизненным стрессором и может быть диагностирован только при отсутствии другого клинического диагноза. Обе классификации признают РА как преходящее состояние: в DSM-5 указано, что симптомы не должны сохраняться дольше 6 месяцев после устранения стрессора (и его последствий), а в МКБ-11 признается, что симптомы имеют тенденцию к исчезновению в течение 6 месяцев (если только стрессор не сохраняется в течение более длительного времени). Дополнительно подчеркивается, что эмоциональный стресс и функциональные нарушения являются ключевыми компонентами расстройства [26, 38, 49].

Многочисленные исследования, изучающие диагностическую структуру РА, выявили элементы, связанные с озабоченностью стрессорами и неспособностью адаптироваться (дезадаптация) [34, 36, 50], которые тесно связаны с основной концепцией расстройства адаптации. Продолжительное (12 мес), многоцентровое когортное исследование, целью которого было определить распространенность РА в первые 12 месяцев после тяжелой травмы, в котором 1049 пациентов прошли исходную оценку, 944 наблюдение в течение 3 мес и 826 — 12-месячное наблюдение, по-

казало, возможность рассматривать навязчивые воспоминания в качестве предиктора развития РА [39]. Это подтверждает идею МКБ-11 о том, что РА характеризуется фиксацией на ситуации и озабоченностью стрессором. Проявления РА, как правило, очень вариабельны и включают ощущение неспособности справиться с ситуацией, эффективно действовать в повседневной жизни, разрешить проблемы в межличностных отношениях и с этим связаны беспокойство, тревога, напряжение, раздражительность, страх, нарушения сна в сочетании с эмоциональными реакциями, тревожно-депрессивными проявлениями, поведенческими, психовегетативными и астеническими нарушениями, изменениями аппетита. Считается, что «неспособность адаптироваться» представляет собой реакцию на стресс (например, нарушения сна или проблемы с концентрацией), которая приводит к значительным нарушениям в социальной, межличностной, профессиональной, образовательной или других сферах функционирования [36]. В дополнение к двум основным симптомам РА по МКБ-11 (неспособность адаптироваться и озабоченность) установлены и добавлены четыре дополнительных — избегание, депрессия, импульсивность и тревога, которые могут служить основой для рассмотрения в рамках диагностических критериев [34, 50].

С клинической точки зрения целесообразно выделить три основных типа РА по преобладающим эмоциональным нарушениям. 1. РА с преимущественно депрессивными симптомами — основные психопатологические проявления представлены чувством бессилия, снижением повседневной активности, отказом от привычных форм досуга (спорт, хобби), перекладыванием на окружающих бытовых обязанностей, откладыванием нужных дел, вялостью, разбитостью, сомнениями в способности совладать с происходящими событиями, преходящими мыслями о собственной несостоятельности, не достигающими степени самоуничтожения. 2. РА с преимущественно тревожными симптомами, в этом случае превалируют чувство внутреннего напряжения, опасения не справиться с изменившимися жизненными обстоятельствами, страх за здоровье, мнительность, сомнения в правильности своих действий, нарушения по типу трудностей засыпания, пациентам свойственно многократно прокручивать в голове тревожные мысли, неотвязно отслеживать информацию, имеющую отношение к состоянию или событиям (чтение ресурсов о своем заболевании, просмотр новостей). 3. РА с преобладанием вспыльчивости и раздражительности, превалирует раздражительность, обидчивость, частые приступы плаксивости, трудности концентрации внимания, неспособность долго время выполнять кропотливую работу, гневливость, сменяющаяся раскаянием и извинениями перед родственниками и близкими [11].

По данным литературы РА встречаются в популяции с частотой от 1% до 21% [1, 19]. Показатель распространенности РА намного выше в

конкретных выборках высокого риска, например, таких как у недавно ставших безработными — 27% [41] и у лиц, потерявших близких — 18% [35].

Развитие тревожных расстройств обусловлено состоянием и взаимодействием нейротрансмиттеров, среди которых традиционно выделяется γ-аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин, норадреналин, дофамин [15]. Учитывая патогенетические механизмы в терапии тревоги, неврастении и расстройстве адаптации применяют психотерапию (рациональную, когнитивно-поведенческую и др.) и медикаментозное лечение. Среди средств медикаментозной терапии используют препараты с доказанными на должном методологическом уровне эффективностью и безопасностью, средствами выбора являются антидепрессанты из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), в том числе в сочетании с короткими курсами транквилизаторов [28, 40].

По данным КИ, а также опыта клинического применения терапии производными бензодиазепина, антидепрессантами и нейролептиками (взаимодействуют с нейротрансмиттерами и рецепторами ГАМК, серотонинергическими, норадренергическими, дофаминергическими и др.) установлены их определенные недостатки в виде возникновения нежелательных явлений и негативного влияния на течение сопутствующих соматических заболеваний. На протяжении нескольких десятилетий эти факторы обуславливают научный интерес к поиску альтернативных фармакологических мишеней, предоставляющих широкие возможности для применения благодаря оптимальному соотношению пользы и риска назначения в общетерапевтической практике.

Чувство тревоги с нейробиологических позиций может быть представлено в виде сочетания чувства страха (опасения, паники, избегания) и беспокойства (тревожных мыслей, ожидания, страдания) [45]. Согласно современным представлениям, в формировании тревожных состояний участвуют два нейробиологических пути: амигдаларный, обуславливающий первичную реакцию на стрессовый стимул и связанный с формированием чувства страха, и кортико-таламостриарно-кортикальный, связанный с развитием чувства беспокойства [37, 45]. В норме оба этих пути обеспечивают защитную реакцию организма на действие стрессового фактора, однако при избыточной стрессовой стимуляции происходит срыв данных адаптационных механизмов, в первую очередь амигдаларного пути. Нарушение функционирования амигдаларного пути сопровождается повышением активности миндалины (процесс *amygdala hijack* — «захват миндалевидного тела» или «сенситизация миндалины»), усилением активности связи между гиппокампом и миндалиной, а также ослаблением тормозящего влияния корковых структур, что приводит к консолидации и в дальнейшем и «хронизации» страха, и возможности возникновения тревоги только

на основании стрессовых воспоминаний, т.е. в отсутствии действия реального стрессового стимула [27, 37, 45].

Во многом процесс консолидации страха следует физиологической концепции формирования условного рефлекса, описанного И.П. Павловым, что было продемонстрировано в эксперименте «маленький Альберт» [30, 46]. В настоящее время применение медикаментозной противотревожной терапии, в первую очередь, направлено на компенсацию нарушений в кортико-таламо-стриарно-кортикальном пути и купирование чувства беспокойства, в то время как терапия консолидированного страха и «сенситизации миндалины», в основном, представлена психотерапией. Важная роль в патогенезе механизмов амигдаллярной тревоги, консолидации и катастрофизации страха отводится холецистокининовой системе регуляции.

Холецистокинин (ХЦК), первоначально выделенный из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в виде последовательности из 33-х аминокислот (ХЦК-33), относится к регуляторным пептидам, физиологическая роль которого связана со стимуляцией сокращения желчного пузыря и секрецией панкреатических ферментов, а также влиянием на чувство насыщения [42]. Помимо основных функций в желудочно-кишечном тракте, в конце 70-х годов было установлено, что ХЦК — это основной нейропептид в центральной и периферической нервной системе взрослых млекопитающих [43], имеющий переменную длину в зависимости от посттрансляционной модификации из предшественника препроХЦК. В нейронах головного мозга пептиды ХЦК образуются в процессе трансформации ХЦК в биологически активные формы, среди которых преобладающими являются О-сульфатированная последовательность ХЦК-8S (или ССК-8s) и более короткая нессульфатированная форма ХЦК-5 [25].

Для всех биологически активных фрагментов ХЦК характерна общая черта — С-концевой тетрапептид Trp-Met-Asp-Phe-NH₂ (ХЦК-4) [43]. Биологическое действие ХЦК реализуется при связывании с двумя типами рецепторов (тип А и тип В), дифференцированных на основе родства к фрагментам ХЦК, пептиду гастрину и анатомической локализации. Однако, первоначальная номенклатура рецепторов ХЦК_А и ХЦК_В/гастрин была заменена на ХЦК₁ и ХЦК₂ [47], так как последующие исследования выявили, что «периферические» ХЦК₁-рецепторы присутствуют в отдельных тканях головного и спинного мозга, а «центральные» ХЦК₂-рецепторы встречаются на периферии. В настоящее время ХЦК-4 используется как анксиогенный пептид в качестве инструмента при изучении панического расстройства у человека [32] и тревоги у млекопитающих [31], а антагонисты «центральных» ХЦК-рецепторов рассматриваются как возможные средства для лечения тревожных расстройств различного генеза. Холецистокинин обладает множеством физиологических функций, часть из которых связана с центральной нервной системой, где данный нейропептид оказывает влия-

ние на процессы в механизмах развития тревожности, болевой чувствительности (ноцицепции), обучения и памяти, а также регуляции пищевого поведения [13, 29].

Демонстрацией важности активности холецистокининовой системы в функционировании ЦНС служит исследование Н. Feng и соавт., целью которого являлось определение ее участия в процессах консолидации страха [33]. В двух группах мышей — дикого типа и трансгенных животных с нокаутом гена синтеза холецистокинина — проводили экспериментальное формирование условного рефлекса страха в тестовой установке с подведением электрического тока и наблюдали отсутствие формирования условного рефлекса и пугливого поведения у животных с нарушением синтеза холецистокинина. При введении аналога холецистокинина у трансгенных мышей удавалось сформировать условный рефлекс страха. Таким образом, было продемонстрировано, что холецистокинин и его аналоги принимают непосредственное участие в консолидации страха, а применение антагонистов холецистокининовых рецепторов может подавлять формирование «хронизации» страха [33]. Кроме того, была продемонстрирована существенная роль холецистокинина в патогенезе синдрома зависимости от алкоголя, а также перспективы влияния на холецистокининовую систему как для терапии синдрома отмены алкоголя, так и для стабилизации ремиссии при зависимости от алкоголя [20].

На основе топохимического принципа, суть которого заключается в том, что в исходном пептиде можно осуществить ряд перестановок или замен, сохраняя относительно пространственное расположение основных функциональных групп, необходимых для связывания с рецептором, с воспроизведением или обращением биологического ответа исходного пептида [44], была сформулирована идея создания нового антагониста «центральных» ХЦК-рецепторов. Тот факт, что ХЦК-4 обладает избирательным анксиогенным действием, позволило использовать его для конструирования соединения с противоположными анксиолитическими свойствами, осуществив виртуальный переход от природного ХЦК-4 (L-Trp-L-Met-L-Asp-L-Phe-NH₂) к его ретро-аналогу L-Phe-L-Asp-L-Met-L-Trp-NH₂, структура которого легла в основу дальнейших модификаций, в результате которых получен ретропептидный аналог ХЦК-4 амид N(6фенилгексаноил)глицилтриптофана (соединение ГБ-115 или Ранквилон) [5]. Согласно экспериментальным исследованиям на разных видах животных, включая нечеловекообразных приматов, Ранквилон при парентеральном и пероральном введении обладает анксиолитическим действием [5, 14, 18], лишённым побочных эффектов (в т. ч. повышения тревожности, агрессивности, толерантности и синдрома отмены), характерных для препаратов бензодиазепинового ряда [12]. Данные, полученные в опытах *in vivo* о сохранении анксиолитической активности дипептидного аналога ХЦК-4 при пероральном

введении, согласуются с результатами фармакокинетических исследований и свидетельствуют об устойчивости Ранквилона к действию протеолитических ферментов и хорошей биодоступности по сравнению с природными нейропептидами [2]. Активация ХЦК-рецепторов препятствовала реализации противотревожной активности Ранквилона у «стресс-неустойчивых» мышей BALB/c, при этом у «стресс-устойчивых» мышей C57Bl/6 и беспородных крыс Ранквилон[®] противодействовал развитию индуцированного ХЦК-4 анксиогенеза [13], что указывает на фенотипическую направленность действия нового препарата и наличие общей фармакологической мишени у ХЦК-4 и Ранквилона.

Оригинальный препарат Ранквилон[®] с действующим веществом амид N-(6-фенилгексаноил)-глицил-L-триптофана является блокатором холинэргических рецепторов. В ходе доклинических, фармакокинетических и клинических исследований фазы II (у пациентов с генерализованным тревожным расстройством и пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации) доказано наличие у препарата анксиолитического эффекта, действие препарата проявляется в уменьшении или устранении психического, соматического и вегетативного компонентов тревоги и страха, раздражительности, а также обусловленных тревожным напряжением, нарушений сна. Определена терапевтическая доза препарата (6 мг/сут) для лечения пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации [4, 8, 10, 15, 17].

Целью КИ III фазы, которое завершило программу изучения препарата перед внедрением в практику, являлась оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата Ранквилон[®] (амид N-(6-фенилгексаноил)-глицил-L-триптофана), таблетки 1 мг, в дозе 6 мг/сут (АО «Валента Фарм», Россия), в сравнении с ПЛ у пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации [9].

Материал и методы. По дизайну КИ являлось двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым многоцентровым сравнительным исследованием в параллельных группах. В КИ включено 220 пациентов, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет включительно, подписавших форму информированного согласия, с подтвержденными по МКБ-10 диагнозами неврастения (F48.0) или расстройство приспособительных реакций (нарушения адаптации (F43.2)) и с тревогой и баллами от 18 до 24 включительно (средняя выраженность тревожного расстройства) по Шкале оценки тревоги Гамильтона (Hamilton anxiety rating scale, HARS), выраженностью астении более 50 баллов по шкале самооценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), а также не менее 4 баллов (умеренно выраженное расстройство) по субшкале тяжести шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression — Severity, CGI-S), с баллами <6 (норма) по шкале Гамильтона оценки депрессии (Hamilton

Rating Scale for Depression, HAM-D-17), с тяжестью суицидальных идей 3 баллов (нет или низкий риск суицида) по Колумбийской шкале (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS).

В исследование не включались пациенты, которые нуждались в сопутствующей терапии ингибиторами МАО, антидепрессантами, нейролептиками, анксиолитическими и седативными средствами (в т. ч. растительного происхождения, снотворными препаратами с применением на постоянной основе), или принимали эти препараты в течение последнего месяца, с установленным или подозреваемым употреблением алкоголя/наркотических веществ на момент скрининга или рандомизации, и/или с алкогольной, наркотической или лекарственной зависимостью в анамнезе, суицидальными мыслями или идеями, суицидальными попытками в анамнезе, с установленными на основании критериев МКБ-10 диагнозами/расстройствами (в т. ч. в анамнезе): другие тревожные расстройства (F41), генерализованное тревожное расстройство, шизофрения, шизоаффективные, аффективные (депрессия), паническое расстройство, органические и дегенеративные поражение центральной нервной системы (ЦНС), тяжелые декомпенсированные и/или нестабильные хронические соматические заболевания (в т. ч. почек, печени, сердечно-сосудистой системы), а также беременные, кормящие грудью, или планирующие беременность в течение КИ и 30 дней после окончания участия в нем, отказ пациента использовать разрешенные методы контрацепции, отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента и др.

КИ проводилось в десяти исследовательских центрах Российской Федерации. Пациенты были случайным образом распределены на две группы в соотношении 1:1 и получали лечение в двойном слепом режиме. Пациенты 1-й группы (n=110) получали препарат Ранквилон[®] (амид N-(6-фенилгексаноил)-глицил-L-триптофана), таблетки 1 мг, в дозе 6 мг/сут (по 2 таблетки 3 раза) в течение 28 дней. Пациенты 2-й группы (n=110) получали соответствующее ПЛ в таком же режиме дозирования. Распределение пациентов представлено на Рис. 1.

Протоколом КИ было запланировано шесть визитов: визит 0 — скрининга (дни от -7 до -1), длительность — не более 7 дней), визит 1 (день 1) — рандомизации (распределения на группы и старт терапии), визиты 2 (день 15±1), 3 (день 29±1) — период лечения 28 дней (с 1 по 28 день), далее визиты последующего наблюдения 4 (день 36±1) (контакт с пациентом по телефону) и 5 (день 43±1) (очный визит). Таким образом, продолжительность КИ с момента скрининга составила не более 52 дней, из которых период терапии продолжался не более 28 дней.

В качестве первичного критерия эффективности в данном КИ была принята оценка частоты ответа пациентов на терапию, доля пациентов-респондеров со значимым, т.е. на 50% и более снижением среднего суммарного балла уровня

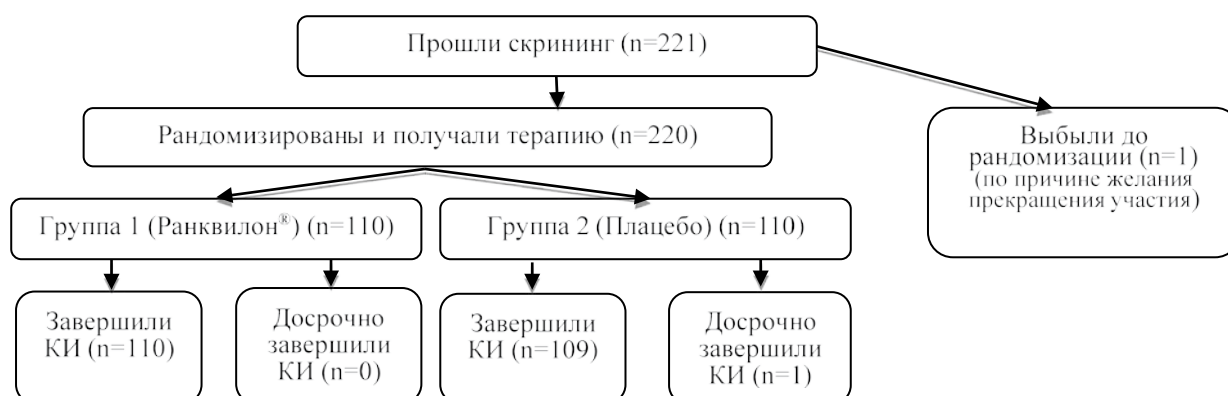


Рис. 1. Распределение и динамика пациентов в ходе исследования.
Fig. 1. Distribution and dynamics of patients in the clinical trial.

тревоги по шкале по Гамильтона (Hamilton anxiety rating scale, HARS) на день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

Вторичные критерии эффективности включали оценку следующих показателей:

1. Доля пациентов-респондеров со значимым, т.е. на 50% и более снижением уровня тревоги (среднего суммарного балла) по шкале HARS на день 15 ± 1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

2. Изменение уровня тревоги (среднего суммарного балла) по шкале HARS на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

3. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня тревоги до 17 баллов и менее (0–7 баллов — отсутствие тревоги, 8–17 баллов — наличие симптомов тревожного расстройства, 18–24 балла — средняя выраженность, 25–56 баллов — тяжелая степень выраженности) по шкале HARS на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3).

4. Изменение абсолютного значения среднего суммарного балла личностной тревожности по шкале самооценки Спилбергера (Spielberger)-Ханина на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

5. Изменение абсолютного значения среднего суммарного балла ситуативной тревожности по шкале самооценки Спилбергера (Spielberger)-Ханина на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

6. Доля пациентов-респондеров со значительным улучшением (2 балла) или выраженным улучшением (1 балл) по шкале общего клинического впечатления Clinical Global Impression субшкале улучшения Improvement Scale, CGI-I по оценке врача на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3).

7. Средний суммарный балл клинического улучшения состояния у пациента по субшкале CGI-I (к дням 15 ± 1 (визит 2) и 29 ± 1 (визит 3)).

8. Доля пациентов-респондеров с оценкой 1 балл (здоров) или 2 балла (пограничное расстройство) по шкале общего клинического впечатления Clinical Global Impression субшкале тяжести — Severity Scale, CGI-S по оценке врача на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3).

9. Изменение тяжести состояния (среднего суммарного балла) у пациента по субшкале CGI-S к дням 15 ± 1 (визит 2) и 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

10. Изменение уровня астении (абсолютное значение уменьшения общего среднего суммарного балла) по шкале самооценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

11. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня астении (среднего суммарного балла) на 25% по шкале MFI-20 на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

10. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня астении (среднего суммарного балла) на 50% по шкале MFI-20 на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

12. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня астении (среднего суммарного балла) до 30 баллов по шкале MFI-20 на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3).

13. Изменение абсолютных значений среднего суммарного балла по всем отдельным субшкалам шкалы MFI-20 при оценке пациентом своего субъективного состояния к дням 15 ± 1 (визит 2) и 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным зна-

чением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

Оценка и анализ безопасности проводился в популяции безопасности у всех рандомизированных пациентов, подвергшихся как минимум однократному воздействию исследуемого препарата или плацебо ($n=220$). В качестве критериев безопасности в КИ была принята оценка мониторинга нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ): частота НЯ за период лечения, страатифицированных по тяжести и частоте; частота СНЯ; частота НЯ и СНЯ, связанных с применением исследуемого препарата / ПЛ; доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ; доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ. Клиническая значимость изменений оценивалась исследователем в популяции безопасности, фиксировались все НЯ и СНЯ, которые произошли с пациентом после применения первой дозы исследуемого препарата или ПЛ и до окончания КИ, во время каждого визита (визиты 0-5). В течение всего КИ (кроме визита 4) проводилась оценка результатов физикального и неврологического осмотров, клинически значимых отклонений жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела) по сравнению с исходными показателями (установлены в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг). Кроме этого, проводили анализ лабораторных показателей (данные клинического и биохимического анализа крови и анализа мочи), параметров стандартной ЭКГ в 12 отведениях (визиты 0 и 3). На Рис. 2 представлена общая схема КИ.

КИ проводилось согласно Протоколу (№ РАН-03-03-2022, идентификатор clinicaltrials.gov NCT05586789) [24], в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (редакция 2013 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (GCP, International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, ICH E6(R2) 2016), было регламентировано действующим законодательством Евразийского экономического союза

(ЕАЭС) и Российской Федерации (РФ), одобрено регуляторными органами, в том числе Минздравом России, Советом по этике при Минздраве России и локальными этическими комитетами.

Исходным основанием в КИ III фазы для определения размера выборки и для получения ожидаемого статистического различия между группами терапии препаратом Ранквилон® и плацебо в частоте снижения балла на 50% и более по шкале HARS явились результаты КИ II фазы. В КИ III фазы для получения статистической разницы (по шкале HARS) было необходимо скринировать приблизительно 250 пациентов и рандомизировать 220 (по 110 в каждую группу) (с учетом выбывания в ходе скрининга около 12% и после рандомизации примерно 15% пациентов), чтобы 184 пациента (по 92 в каждой группе) полностью завершили исследование, граница превосходства (клиническая значимость различий) δ принята за 13% (нижняя граница 95% ДИ для разности между группами исследуемого препарата и плацебо). Статистический анализ и расчет размера выборки проведен при помощи статистического программного обеспечения SAS версии 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) [4, 8, 9].

Статистический анализ проведен с учетом преждевременно выбывших пациентов, у которых имеется оценка параметров эффективности для хотя бы одного визита (анализ согласно назначенному лечению; Intent-to-treat, ITT) и в популяции безопасности. Кроме того, проводился анализ распределения следующих признаков в группах рандомизированных пациентов: пол, возраст, тяжесть состояния к моменту скрининга. Пропущенные значения были восстановлены при помощи метода переноса последнего наблюдения (Last Observation Carried Forward, LOCF). Все показатели проверялись на нормальность распределения. При нормальном распределении использовались параметрические методы, при ненормальном распределении — непараметрические. Использовались t-критерий Стьюдента, метод ANOVA с фиксированным групповым эффектом или тест Манна-Уитни, критерий Фишера, критерий χ^2 («хи-квадрат»). Для описательной стати-

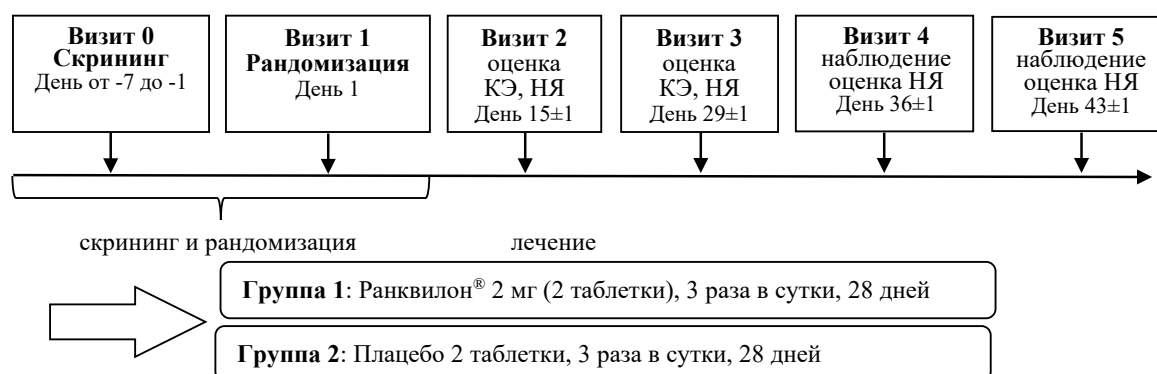


Рис. 2. Схема проведения клинического исследования
Fig. 2. Clinical trial scheme

Таблица 1. Демографические и биометрические характеристики пациентов
Table 1. Demographic and biometric characteristics of patients

Параметр		Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=110)
Пол	Женский	70 (63,6%)	67 (60,9%)
	Мужской	40 (36,4%)	43 (39,1%)
Возраст пациентов, годы	Средний/Mean (CO/STD.)	37,71 (13,03)	38,26 (12,27)
	Мин-Макс/Min-Max	18-70	18-64
Индекс массы тела	Средний/Mean (CO/STD.)	24,28 (3,33)	24,17 (3,7)
	Мин-Макс/Min-Max	16,8-35,5	18,1-37,7
Сопутствующие заболевания		43 (39,1%)	50 (45,5%)

стики использовались доли и среднее значение $\pm$ среднеквадратичное отклонение. При ответе на терапию в группах КИ было оценено отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. Количество скринированных пациентов составило 221, рандомизированных — 220 (110 пациентов в 1-й группе (Ранквилон[®]) и 110 пациента во 2-й группе (ПЛ)); завершили КИ 219 (99,54%) пациентов, из них 110 (100%) в 1-й группе и 109 (99,09%) во 2-й группе. По анализируемым популяциям пациенты распределились следующим образом: в популяцию всех включенных пациентов, у которых имеется оценка параметров эффективности хотя бы для одного визита (ИТТ), вошли 220 (100%) пациентов, в популяцию безопасности (все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата) — 220 (100%) пациентов. В популяцию ИТТ было включено 220 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет. Средний возраст ($M \pm \sigma$) составил $37,71 \pm 13,03$ (от 18 до 70 лет) лет в 1-й группе и $38,26 \pm 12,27$ (от 18 до 64 лет) лет во 2-й группе. В КИ преобладали пациенты женского пола.

По демографическим и антропометрическим данным группы сравнения не имели значимых различий ($p > 0,05$). У 42,3% пациентов ($n=93$), включенных в КИ были выявлены сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, варикоз вен нижних конечностей, дислипидемия), органов дыхания (бронхиальная астма, хронический бронхит), неврологические (дорсопатия, мигрень, расстройство вегетативной нервной системы), ЖКТ (хронический гастрит, гастродуоденит, хронический панкреатит, хронический холецистит), эндокринные (гипотиреоз, ожирение), почек (хронический пиелонефрит), болезни крови (анемия), аллергического генеза (аллергия на различные факторы, аллергическая сыпь, аллергический ринит, атопический дерматит) в группе 1 частота пациентов составила 39,1% ($n=43$), а в группе плацебо — 45,5% ($n=50$), группы не имели значимых различий по коморбидному фону ($p > 0,05$) (Табл.1).

Оценка первичного критерия эффективности показала (популяция ИТТ), что доля ответивших на терапию пациентов-респондеров, со значимым на 50% и более снижением среднего

суммарного балла по шкале HARS на день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0) была статистически значимо выше ($p < 0,0001$, отношение шансов с 95%-ДИ 0,452 (0,3197-0,5843)) в 1-й группе (Ранквилон[®]) по сравнению со 2-й группой (ПЛ); соответственно, составила 77 (70,0%) пациентов и 27 (24,5%) пациентов (разница между группами — 50 (45,5%) пациентов. Таким образом, в КИ подтверждено превосходство терапии препаратом Ранквилон[®] над ПЛ в отношении снижения среднего суммарного балла по шкале HARS на 50% и более. Нижняя граница 95% ДИ для разности между группами составила 32% (0,3197) и превысила границу превосходства (клинической значимости), равную 13% (0,13). Таким образом, гипотеза о превосходстве терапии препаратом Ранквилон[®] над плацебо считается доказанной.

Оценка вторичных критериев эффективности

Результаты анализа вторичных критериев эффективности по оценке тревоги по шкале HARS и шкале личностной и ситуативной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина представлены в Табл.2. Доля пациентов-респондеров со значимым, т.е. на 50% и более снижением уровня тревоги по шкале HARS на день 15 ± 1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0) была статистически значимо выше на терапии в группе 1 (Ранквилон[®]) ($p < 0,0001$), различие между группами составило 23,6% ($n=26$) пациентов. Снижение уровня тревоги в баллах по шкале HARS на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (дни от -7 до -1, визит 0), было статистически значимо выше на терапии в группе 1 (Ранквилон[®]) ($p < 0,0001$), разница между группами, соответственно, на 4,56 балла и 6,47 балла. При увеличении длительности терапии Ранквилон[®] отмечается усиление эффекта в снижении симптомов тревоги в 1,6 раза (разница показателей на день 15 ± 1 и на день 29 ± 1). На день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) доля пациентов-респондеров со снижением уровня тревоги до 17 баллов и менее по шкале HARS, свидетельствующая о переходе симптомов у пациентов в градацию ниже средней степени выраженности (0–7 баллов — отсутствие тревоги, 8–17 баллов — наличие

симптомов тревожного расстройства, 18–24 балла — средняя выраженность, 25–56 баллов — тяжелая степень выраженности) была статистически значимо выше в группе 1 ($p < 0,0001$), отличие между группами, соответственно, 42,7% и 37,3% пациентов-респондеров. При увеличении длительности терапии Ранквилоном происходит усиление эффекта в снижении симптомов тревоги (на 11,8% больше респондеров на день 29±1 (визит 3) по сравнению на день 15±1 (визит 2)).

Разница между группами в снижении абсолютных значений среднего суммарного балла личностной тревожности по шкале самооценки Спилбергера-Ханина по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — на 3,94 балла и на день 29±1 (визит 3) — на 4,97 баллов. Различия между группами в снижении абсолютных значений среднего суммарного балла ситуативной тревожности по шкале самооценки Спилбергера-Ханина по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — на 4,18 баллов и на день 29±1 (визит 3) — на 6,27 баллов. Сравнительный анализ изменения абсолютных средних значений баллов уровня личностной и ситуативной тревожности показал статистически значимые различия между группами на обоих визитах, свидетельствующие в пользу преимущества терапии Ранквилоном над плацебо ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$). При увеличении длительности лечения Ранквилоном отмечается усиление эффекта в снижении симптомов личностной тревоги в 1,6 раза и ситуативной тревоги в 1,7 раза (разница показателей на день 15±1 и на день 29±1).

Результаты анализа вторичных критериев эффективности по шкале общего клинического впечатления Clinical Global Impression субшкале улучшения Improvement Scale (CGI-I) и субшкале тяжести — Severity Scale (CGI-S) по оценке врача показаны в Табл.3. Разница между группами в доле пациентов-респондеров с выраженным улучшением (1 балл) и значительным улучшением (2 балла) по субшкале улучшения CGI-I по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — 36,3% ($n=40$) и на день 29±1 (визит 3) — 43,7% ($n=48$). Различия между группами в значении среднего суммарного балла улучшения состояния пациентов по субшкале CGI-I, соответственно, составило на день 15±1 (визит 2) — 0,49 балла и на день 29±1 (визит 3) — 0,77 балла. Установлены статистически значимые различия между группами как на день 15±1 (визит 2), так и на день 29±1 (визит 3), свидетельствующие в пользу превосходства терапии препаратом Ранквилон над плацебо как в доле пациентов-респондеров с выраженным улучшением, так и в значении снижения среднего суммарного балла улучшения состояния пациентов ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$). При увеличении длительности терапии Ранквилоном происходит усиление эффекта, который выражается в улучшении клинического

состояния у пациентов: на 23,7% больше респондеров и в 1,2 раза более выраженное снижение значения среднего суммарного балла улучшения состояния (разница показателей на день 29±1 (визит 3) по сравнению на день 15±1 (визит 2)).

Отличие между группами в доле пациентов-респондеров с оценкой по субшкале тяжести CGI-S 1 балл (здоров) или 2 балла (пограничное расстройство) по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — 10% ($n=11$) и на день 29±1 (визит 3) — 24,6% ($n=27$). Разница между группами в значении снижения среднего суммарного балла изменения тяжести состояния пациентов по субшкале CGI-S по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — на 0,47 балла и день 29±1 (визит 3) — на 0,75 балла. Выявлены статистически значимые различия между группами Ранквилона и плацебо как на день 15±1 (визит 2), так и на день 29±1 (визит 3), свидетельствующие в пользу преимущества терапии препарата Ранквилон над плацебо как в доле пациентов-респондеров с оценкой 1 балл (здоров) или 2 балла (пограничное расстройство), так и в значении снижения среднего суммарного балла изменения тяжести состояния ($p=0,001$ и $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$). При увеличении длительности терапии Ранквилоном происходит усиление эффекта, который выражается в уменьшении тяжести клинического состояния у пациентов, на 27,3% больше респондеров и в 1,9 раза более значение снижения среднего суммарного балла тяжести состояния (разница показателей на день 29±1 (визит 3) по сравнению на день 15±1 (визит 2)).

Результаты анализа вторичных критериев эффективности по оценке астении по шкале MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) показаны в Табл.4. Сравнительный анализ по шкале MFI-20 установил статистически значимые различия между группами, свидетельствующие в пользу терапии препаратом Ранквилон над плацебо на обоих визитах в изменении (снижении) средних значений общего суммарного балла ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$), по доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 25% ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$), по доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 50% ($p=0,002$ и $p=0,002$), по доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла до ≤ 30 баллов ($p=0,003$ и $p=0,0001$) и по снижению значения среднего суммарного балла ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$). Разница между группами в абсолютном значении снижения общего среднего суммарного балла по шкале MFI-20 по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — на 8,86 баллов и на день 29±1 (визит 3) — на 11,56 баллов. Различия между группами в доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 25% по шкале MFI-20 по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, составило на день 15±1 (визит

Таблица 2. Вторичные критерии эффективности по оценке тревоги по шкале HARS и шкале личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина на визите 2 (день 15±1) и визите 3 (день 29±1) по сравнению с исходным значением (визит 0). Популяция всех включенных пациентов (ITT)

Table 2. Secondary criteria of efficacy assessment of the dynamics in the HARS scale and Spielberger's scale at Visit 2 and Visit 3 in comparison to Visit 0. ITT population of patients

Критерии эффективности	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=110)	Значение p
1. Пациенты-респондеры, ответившие на терапию снижением среднего суммарного балла на ≥50% по HARS на день 15±1 (визит 2), n (%)	32 (29,1%)	6 (5,5%)	<0,0001
2. Снижение уровня тревоги (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале HARS на день 15±1 по сравнению с исходным значением (визит 0)	7,47±5,11 (6,51-8,44)	2,91±3,04 (2,33-3,49)	<0,0001
2. Снижение уровня тревоги (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале HARS на день 29±1 по сравнению с исходным значением (визит 0)	11,90±4,88 (10,98-12,82)	5,43±5,03 (4,48-6,39)	<0,0001
3. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня тревоги до 17 баллов и менее по шкале HARS на день 15±1 (визит 2), n (%)	97 (88,2%)	50 (45,5%)	<0,0001
3. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня тревоги до 17 баллов и менее по шкале HARS на день 29±1 (визит 3), n (%)	110 (100%)	69 (62,7%)	<0,0001
4. Снижение значения среднего суммарного балла личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0) (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ)	5,44±7,45 (4,03-6,84)	1,50±4,15 (0,71-2,28)	<0,0001
4. Снижение значения среднего суммарного балла личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0) (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ)	8,68±7,06 (7,35-10,02)	3,71±7,21 (2,34-5,08)	<0,0001
5. Снижение значения среднего суммарного балла ситуативной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0) (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ)	6,75±6,72 (5,48-8,01)	2,57±4,33 (1,75-3,39)	<0,0001
5. Снижение значения среднего суммарного балла ситуативной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0) (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ)	11,68±7,35 (10,29-13,07)	5,41±7,17 (4,05-6,77)	<0,0001

Таблица 3. Вторичные критерии эффективности по оценке клинического улучшения по шкале общего клинического впечатления субшкале улучшения CGI-I и субшкале тяжести CGI-S на день 15±1 (визит 2) и день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0). Популяция всех включенных пациентов (ITT)

Критерии эффективности	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=110)	Значение p
6. Доля пациентов-респондеров с выраженным (1 балл) и значительным (2 балла) улучшением по субшкале CGI-I на день 15±1 (визит 2), n (%)	48 (43,6%)	8 (7,3%)	<0,0001
6. Доля пациентов-респондеров с выраженным (1 балл) и значительным (2 балла) улучшением по субшкале CGI-I на день 29±1 (визит 3), n (%)	74 (67,3%)	26 (23,6%)	<0,0001
7. Средний суммарный балл (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по субшкале оценки улучшения CGI-I на день 15±1 (визит 2)	3,52±0,89 (3,35-3,69)	4,01±0,50 (3,91-4,10)	<0,0001
7. Средний суммарный балл (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по субшкале оценки улучшения CGI-I на день 29±1 (визит 3)	2,85±1,10 (2,65-3,06)	3,62±0,88 (3,46-3,79)	<0,0001
8. Доля пациентов-респондеров с 1 баллом (здоров) или 2 баллами (пограничное расстройство) по субшкале CGI-S на день 15±1 (визит 2)	11 (10,0%)	0 (0,0%)	p=0,001
8. Доля пациентов-респондеров с 1 баллом (здоров) или 2 баллами (пограничное расстройство) по субшкале CGI-S на день 29±1 (визит 3), n (%)	41 (37,3%)	14 (12,7%)	<0,0001
9. Изменение среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) тяжести состояния пациента по субшкале CGI-S на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0)	0,70±0,88 (0,53-0,87)	0,23±0,46 (0,14-0,32)	<0,0001
9. Изменение среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) тяжести состояния пациента по субшкале CGI-S на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0)	1,36±1,12 (1,15-1,57)	0,61±0,88 (0,45-0,78)	<0,0001

2) — 25,5% (n=28) и на день 29±1 (визит 3) — 31,8% (n=35). Отличие между группами в доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 50% по шкале MFI-20 по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, составило на день 15±1 (визит 2) — 9,1% (n=10) и на день 29±1 (визит 3) — 13,7% (n=15). Разница между группами в доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла до ≤30 баллов (норма не более 30 баллов) по шкале MFI-20 по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, составила на день 15±1 (визит 2) — 8,2% (n=9) и на день 29±1 (визит 3) — 13,7% (n=15). На фоне применения препарата Ранквилон® уровень астении по оценке динамики уменьшения абсолютного значения среднего суммарного балла шкалы MFI-20 по сравнению с исходным значением (дни от -7 до -1, визит 0) снизился более значимо — на 19,1% (на день 15±1, визит 2) и на 30,8% (на день 29±1, визит 3), чем на ПЛ — на 6,3% (на день 15±1, визит 2) и на 14,2% (на день 29±1, визит 3), отличие между группами, соответственно, составило 12,8% и 16,6%. При увеличении длительности терапии Ранквилон® отмечается усиление эффекта в снижении симптомов астении (разница показателей на день 15±1 и на день 29±1): в 1,6 раза более значение снижения абсолютного общего среднего суммарного балла, в 1,9 раза увеличивается количество пациентов-респондеров с 25% снижением астении, в 1,9 раза повышается количество пациентов-респондеров с 50% снижением астении, в снижении в 1,9 раза симптомов астении до ≤30 баллов и уменьшение абсолютного значения среднего суммарного балла в 1,2 раза и 1,5 раза, соответственно (по сравнению с исходным (дни от -7 до -1)). Проведенный дополнительный сравнительный анализ установил статистически значимое преимущество (по всем параметрам $p < 0,0001$ или $p < 0,001$ и $p < 0,0001$) Ранквилон® над ПЛ на день 15±1 (визит 2) и день 29±1 (визит 3) по влиянию на динамику отдельных проявлений астенического синдрома — снизилось абсолютное значение среднего суммарного балла всех субшкал MFI-20 (общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения и психическая астения) (см. табл. 5). В итоге, абсолютное значение среднего суммарного балла по каждой из субшкал при лечении пациентов Ранквилон® статистически значимо снизилось и не превышало 12 баллов, что является основанием для пересмотра ранее поставленного диагноза «астенический синдром» (Табл.5).

Оценка безопасности. Результаты анализа мониторинга НЯ в КИ (в популяции безопасности у всех пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата, n=220) показали, что всего было зарегистрировано 64 НЯ у 44 (20,0%) пациентов: 43 НЯ у 28 пациентов (25,45%) в 1-й группе (Ранквилон®) и 21 НЯ у 16 (14,55%) пациентов во 2-й группе (ПЛ) (Табл.6). Не выявлено значимой разницы между группами терапии по следующим параметрам: числу пациентов с НЯ

($p=0,063$), не было пациентов с СНЯ ($p=1,000$), с СНЯ с летальным исходом ($p=1,000$) и с НЯ, приведшими к отмене исследуемой терапии ($p=1,000$) (см. табл. 6). Наиболее частыми НЯ у пациентов в 1-й группе были: головная боль — у 11 (10,0%), головокружение — у 7 (6,4%), сонливость — у 6 (5,5%), тошнота — у 4 (3,6%), боль в животе — у 2 (1,8%), боль в ротоглотке — у 2 (1,8%), астения — у 2 (1,8%) пациентов. Наиболее частыми НЯ у пациентов во 2-й группе были: головная боль — у 7 (6,4%), сонливость — у 2 (1,82%), тошнота — у 2 (1,8%), зубная боль — у 2 (1,8%). Результаты анализа НЯ по степени тяжести в КИ показал, что в двух группах они были представлены легкой степенью тяжести в 100,0% (64/64) случаев, не было НЯ классифицированных как тяжелое, представляющее угрозу для жизни или приведшее к смерти пациента (см. табл. 6). При анализе по категориям связи НЯ с приемом исследуемого препарата (ИП) установлено, что все 64 НЯ у 44 пациентов (20,0%), классифицированные как связанные с приемом ИП (категория связи с ИП «Вероятная», «Возможная», «Неопределенная» и «Сомнительная»): 43 НЯ у 28 пациентов (25,45%) в 1-й группе и 21 НЯ у 16 (14,55%) пациентов во 2-й группе, не выявлено значимых различий ($p > 0,05$) (см. табл. 6). Ни одно НЯ не привело к отмене исследуемой терапии (см. табл. 6). Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что к завершению КИ в 1-й группе выздоровление отмечалось в 100,0% (43/43) случаев, а во 2-й группе в 95,2% (20/21) случаев и отсутствие разрешения НЯ наблюдалось в 4,8% (1/21) случаях, не выявлено значимых различий ($p=0,328$). Результаты анализа НЯ на фоне приема препарата Ранквилон®, установленные в данном КИ, полностью согласуются с показанными в предыдущих КИ (фаз I-II).

В КИ не обнаружено отрицательной динамики и не было зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы при оценке жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела), а также ни по одному из показателей клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, а также ЭКГ (визиты 0 и 3). Завершили КИ 110 (100%) в 1-й группе и 109 (99,09%) во 2-й группе. Таким образом, результаты анализа безопасности, установили, что препарат Ранквилон®, таблетки 1 мг, в суточной дозировке 6 мг имеет благоприятный профиль безопасности аналогичный таковому ПЛ.

Обсуждение

Ранквилон® (таблетки 1 мг) — первый и единственный зарегистрированный в России препарат блокатор холинэстеразных рецепторов для лечения тревоги при неврастении и расстройстве адаптации. Препарат прошел полный цикл разработки, включая доклинические исследования, а также КИ I-III фаз.

Полученные в представленном исследовании данные свидетельствуют о противотревожных,

Таблица 4. Вторичные критерии эффективности по оценке астении по шкале самооценки астении MFI-20 на день 15±1 (визит 2) и 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0). Популяция всех включенных пациентов (ITT)
Table 4. Secondary criteria of efficacy assessment of the dynamics in the MFI-20 scale at Visits 2, 3 in comparison to Visit 0. ITT population of patients

Критерии эффективности	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=110)	Значение p
10. Значение изменения общего среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале MFI-20 на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0)	13,38±13,46 (10,84-15,93)	4,52±7,29 (3,14-5,91)	<0,0001
10. Значение изменения общего среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале MFI-20 на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0)	21,54±13,72 (18,94-24,13)	9,98±13,10 (7,50-12,47)	<0,0001
11. Доля пациентов-респондеров со снижением суммарного балла на 25% по шкале MFI-20 на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0, скрининг), n (%)	33 (30,0%)	5 (4,5%)	<0,0001
11. Доля пациентов-респондеров со снижением суммарного балла на 25% по шкале MFI-20 на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0, скрининг), n (%)	63 (57,3%)	28 (25,5%)	<0,0001
12. Доля пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 50% по шкале MFI-20 на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0, скрининг), n (%)	10 (9,1%)	0 (0,0%)	p=0,002
12. Доля пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 50% по шкале MFI-20 на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0, скрининг), n (%)	19 (17,3%)	4 (3,6%)	p=0,002
13. Доля пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла до ≤30 баллов по шкале MFI-20 на день 15±1 (визит 2), n (%)	9 (8,2%)	0 (0,0%)	p=0,003
13. Доля пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла до ≤30 баллов по шкале MFI-20 на день 29±1 (визит 3), n (%)	17 (15,5%)	2 (1,8%)	p=0,0001
14. Значение общего среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале MFI-20 исходно (визит 0, скрининг)	69,90±7,528 (68,48-71,32)	71,00±8,098 (69,47-72,53)	p=0,201
14. Значение общего среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале MFI-20 на день 15±1 (визит 2)	56,52±14,391 (53,80-59,24)	66,50±10,518 (64,51-68,49)	p<0,0001
14. Значение общего среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале MFI-20 на день 29±1 (визит 3)	48,36±14,492 (45,63-51,10)	60,94±14,872 (58,12-63,77)	p<0,0001

Таблица 5. Вторичный критерий эффективности по оценке абсолютных значений средних суммарных баллов (среднее значение ± SD в баллах) всех субшкал MFI-20 на визитах 0 (дни от -7- до -1), 2 (день 15±1) и 3 (день 29±1). Популяция всех включенных пациентов (ITT)
Table 5. Secondary criteria of efficacy the mean score of the subscales MFI-20 at Visits 0, 2, 3. ITT population of patients

Показатель субшкалы астении	Группа 1 (n=110)			Группа 2 (n=110)			Значение p* визит 0	Значение p* визит 2	Значение p* визит 3
	Визит 0	Визит 2	Визит 3	Визит 0	Визит 2	Визит 3			
Общая астения	15,15±2,21	12,13±3,43	10,12±3,31	15,25±2,02	14,23±2,52	12,97±3,30	p=0,584	p<0,0001	p<0,0001
Пониженная активность	14,07±2,33	11,35±3,14	9,88±3,50	14,64±2,07	13,63±2,37	12,42±3,18	p=0,045	p<0,0001	p<0,0001
Снижение мотивации	12,63±2,15	10,49±3,11	8,85±3,03	12,85±2,07	11,98±2,56	11,06±3,07	p=0,286	p<0,0001	p<0,0001
Физическая астения	13,61±2,12	11,39±2,68	9,92±2,58	13,65±2,67	12,65±2,53	11,83±3,16	p=0,865	p<0,001	p<0,0001
Психическая астения	14,45±2,86	11,15±3,63	9,60±3,53	14,61±3,03	14,01±2,93	12,66±3,71	p=0,552	p<0,0001	p<0,0001

Примечание. * — асимптотическая значимость (2-сторонняя).

Таблица 6. Анализ безопасности. Оценка мониторинга НЯ. Популяция безопасности Table 6. Safety analysis. Evaluation of the adverse events (AE) monitoring. Safety population of patients				
		группа 1 (n=110) n (%)	Группа 2 (n=110) n (%)	Значение p*
Всего пациентов с НЯ		28 (25,45%)	16 (14,55%)	=0,063
Число случаев НЯ		43	21	
НЯ, приведшие к отмене ИП		0	0	=1,000
СНЯ		0	0	=1,000
СНЯ с летальным исходом		0	0	=1,000
Степень тяжести	Легкая	28 (25,45%)	16 (14,55%)	=0,063
	Умеренная	0	0	=1,000
	Тяжелая	0	0	=1,000
НЯ представляет угрозу для жизни		0	0	=1,000
Смерть		0	0	=1,000
Категория связи с ИП	Определенная n (%) / число случаев	0 / 0	0 / 0	=1,000
	Вероятная n (%) / число случаев	4 (3,64%) / 7	2 (1,82%) / 2	>0,05
	Возможная n (%) / число случаев	1 (0,91%) / 1	0	=1,000
	Неопределенная n (%) / число случаев	5 (4,55%) / 6	2 (1,82%) / 5	>0,05
	Сомнительная n (%) / число случаев	20 (18,18%) / 29	12 (10,91%) / 14	>0,05
	Условная n (%) / число случаев	0 / 0	0 / 0	=1,000
	Неклассифицируемая n (%) / число случаев	0 / 0	0 / 0	=1,000
Связь НЯ с приемом ИП n (%) / число случаев		28 (25,45%) / 43	16 (14,55%) / 21	

Примечания. 1. Данные представлены в виде: n — число и доля (%) пациентов / число случаев. 2. Число пациентов (n) рассчитывается отдельно для каждой категории. 3. Связанными с исследуемым препаратом считаются НЯ, для которых категория связи с ИП классифицирована как «Определенная», «Вероятная», «Возможная» либо оказалась пропущенной; 3. Значение p дано для долей пациентов. * — точный тест Фишера.

антиастенических и адаптогенных эффектах Ранквиллона. Достигнуто значимое снижение уровня тревожности и свидетельства достижения цели терапии в редукции тревоги. Это было установлено по шкале тревоги Гамильтона (HARS), в которой детально представлены психические, соматовегетативные, когнитивные симптомы тревожных нарушений. Доказано значимое ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$) превосходство в эффективности терапии препаратом Ранквилон[®] над ПЛ по первичному и всем вторичным критериям эффективности (на день 15 ± 1 и день 29 ± 1 по сравнению с исходным) (Табл.2). При помощи шкалы Спилбергера-Ханина доказано значимое ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$) превосходство Ранквиллона над ПЛ в редукции как личностной, так и ситуативной тревожности (на день 15 ± 1 и день 29 ± 1 по сравнению с исходным) (см. табл. 2). При увеличении длительности лечения (к 29 дню) отмечается усиление эффекта Ранквиллона в снижении симптомов тревоги (в 1,6 раза по шкале HARS, а также личностной тревоги в 1,6 раза и ситуативной тревоги в 1,7 раза (Табл.2). Таким образом, у пациентов с невзра-

нией и расстройством адаптации на фоне приема Ранквиллона отмечалась положительная динамика по всем клиническим проявлениям тревожных нарушений, включая психические, вегетативные и когнитивные.

Препарат уменьшал раздражительность, нервозность, беспокойство, соматовегетативные симптомы, что может способствовать нормализации сна (редукции бессонницы) и стабилизации настроения (снижению депрессии). Кроме этого, установлено статистически значимое ($p < 0,0001$ и $p = 0,001$) преимущество Ранквиллона над ПЛ в положительной клинической динамике и улучшении общего клинического статуса (определенных на основании шкалы общего впечатления CGI, субшкал CGI-I и CGI-S), как следствие отражения уменьшения широкого спектра тревожных симптомов (в частности, раздражительность, озабоченность, ожидание наихудшего, тревожные опасения, напряжение, вздрагивание, беспокойство, неспособность расслабиться, страх, дрожь, легко возникающая плаксивость, а также различные соматические и вегетативные симптомы) (Табл.3).

При лечении Ранквилоном статистически выше, чем на ПЛ была доля пациентов-респондеров как с выраженным улучшением (1 балл) и значительным улучшением (2 балла) по субшкале CGI-I ($p<0,0001$ и $p<0,0001$), так и с оценкой 1 балл (здоров) или 2 балла (пограничное расстройство) по субшкале тяжести CGI-S ($p=0,001$ и $p<0,0001$) (на день 15 ± 1 и день 29 ± 1 по сравнению с исходным). При увеличении длительности терапии Ранквилоном (к 29 дню) происходило более выраженное снижение тяжести и улучшение клинического состояния пациентов (Табл.3).

В работе детально изучено влияние Ранквилона на проявления астении. Установлено и доказано значимое ($p<0,0001$, $p=0,002$, $p=0,003$ и $p=0,0001$) превосходство в эффективности терапии препаратом Ранквилон над ПЛ в уменьшении степени астенических нарушений по всем исследуемым параметрам по шкале MFI-20 (всем вторичным критериям эффективности) (Табл.4 и 5). Показано статистически значимое превосходство в доле респондеров с уменьшением среднего суммарного балла как на 25% ($p<0,0001$ и $p<0,0001$), так и на 50% ($p=0,002$ и $p=0,002$), в значении снижения общего среднего суммарного балла астении ($p<0,0001$ и $p<0,0001$), в доле респондеров со снижением среднего суммарного балла до ≤ 30 баллов ($p=0,003$ и $p=0,0001$) и др. от исходного уровня на день 15 ± 1 и на день 29 ± 1 (см. табл. 4). При увеличении длительности лечения (к 29 дню) отмечается усиление эффекта Ранквилона в снижении симптомов астении в 1,6 раза (Табл.4). Кроме этого, достоверно доказано преимущество в снижении значения среднего суммарного балла по каждой из субшкал MFI-20 (общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения) от исходного уровня на день 15 ± 1 и день 29 ± 1 ($p<0,0001$ и $p<0,0001$) (Табл.5). Таким образом, показано, что на фоне приема активного препарата значимо регрессировали такие симптомы, как общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения (см. табл. 5). В двух группах пациентов перед началом лечения абсолютное значение среднего суммарного балла по каждой из субшкал MFI-20 было выше 12, что обосновывало диагноз «астенический синдром». В результате терапии Ранквилоном средний суммарный балл каждой субшкалы достоверно снизился и в итоге стал не выше 12 баллов. Данная положительная динамика является объективным основанием для пересмотра исходного диагноза «астенический синдром» у данной группы пациентов (Табл.5).

Быстрый и стойкий регресс значимых симптомов у пациентов с неврастением и расстройством адаптации в сочетании с различными сопутствующими заболеваниями, показанный в данном исследовании, несомненно, позволяют говорить об адаптогенном эффекте препарата Ранквилон.

Преимуществом терапии Ранквилоном является высокая степень безопасности и переносимости, характеризующаяся относительно небольшим

спектром и лёгкой степенью выраженности всех НЯ, выявленных в КИ (Табл.6). Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности аналогичный с плацебо, который превосходит антидепрессанты и транквилизаторы (Табл.6). В данном КИ не было отмечено усиления тревоги или бессонницы среди НЯ как в процессе лечения, так и в период последующего наблюдения. Важно отметить, что приверженность лечению (комплаентность) Ранквилоном на всех визитах была очень высокой, все 100% ($n=110$) пациентов завершили курс лечения. В КИ (фаз I-III) установлено, что препарат не вызывает седации и гипнотического действия, а также миорелаксации и угнетения (ингибирования) спонтанной двигательной активности и когнитивных функций, напротив, препарат снижает астенические и тревожные проявления, что способствует увеличению функциональной (в т. ч. двигательной) и когнитивной (ментальной) активности. Учитывая высокую потребность в безопасности и особенно при оценке возможности проведения пролонгированного лечения, важно, что терапия Ранквилоном не обладает наркотическим потенциалом, не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены. Данные свойства выгодно отличают Ранквилон от классических групп препаратов, применяемых с анксиолитической целью [4, 8-10, 12, 16, 17].

Учитывая, что при избыточном стрессовом воздействии может происходить срыв адаптационных механизмов и возникать консолидация и в дальнейшем и «хронизация» страха и тревоги, а также то, что в патогенезе регуляции и развития тревожных состояний доказана важная роль холецистокининовой системы, и продемонстрировано, что холецистокинин и его аналоги принимают непосредственное участие в процессах консолидации страха и тревоги, а применение антагонистов холецистокининовых рецепторов может подавлять формирование данных патологических процессов, патогенетически и клинически целесообразна соответствующая терапия препаратом Ранквилон в качестве первого представителя нового класса анксиолитических препаратов. По результатам настоящего КИ препарат Ранквилон, таблетки 1 мг, зарегистрирован в Российской Федерации с показанием тревожные состояния при неврастении и расстройстве приспособительных реакций, что повышает терапевтические возможности для лечения пациентов [9]. Доказанная высокая эффективность и безопасность (сопоставимая с плацебо) способствуют увеличению комплаентности терапии пациентов и позволяет рекомендовать данный препарат в качестве препарата выбора для врачей первичного звена терапевтической и неврологической практики.

Заключение

Применение нового препарата Ранквилон, таблетки 1 мг, может быть широко рекомендовано для лечения тревоги при неврастении и расстрой-

стве адаптации. Ранквилон® это первый и единственный эффективный представитель класса блокаторов холецистокининовых рецепторов для лечения пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации. Для препарата Ранквилон® создана доказательная база, состоящая из доклинических и клинических исследований (КИ I–III фаз). Ранквилон® обеспечивает стабильное и равномерное противотревожное и антиастеническое действие, что позитивным образом отразилось на эффективности терапии. Кроме этого, установлены очень хороший профиль безопасности и переносимости (низкий

уровень НЯ), без седации и гипнотического эффекта, наркотического потенциала (не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены), а также миорелаксации, подавления (ингибирования) двигательной активности и когнитивных функций, которые способствуют увеличению комплаентности. Появление нового препарата Ранквилон® на фармацевтическом рынке позволяет повысить доступность медицинской помощи у пациентов с тревогой при неврастении и расстройстве адаптации, что позволяет повысить эффективность врачебной помощи на этапе первичного звена.

Литература / References

1. Антипова О.С. Расстройства адаптации: современные подходы к диагностике и терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012;14(6):22–7.
Antipova OS. Adaptation disorders: modern approaches to diagnosis and therapy. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2012;14(6):22–7. (In Russ.).
2. Бойко С.С., Колыванов Г.Б., Жердев В.П., и др. Экспериментальное исследование фармакокинетики триптофансодержащего дипептида ГБ-115. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007;144(9):285–287.
Boyko SS, Kolyvanov GB, Zherdev VP, et al. Experimental study of pharmacokinetics of tryptophan-containing dipeptide GB-115. Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. 2007;144(9):285–287. (In Russ.).
3. Васильева А.В., Караваева Т.А. Болезнь и здоровье, психотерапия и сопереживание. Под общ. ред. Н.Г. Незнанова; авт.-сост.: СПб.: ООО Издательский дом «Алеф-Пресс», 2019.
Vasil'eva A.V., Karavaeva T.A. Bolezn' i zdorov'e, psihoterapiya i soperezhivanie. Pod obshch. red. N.G. Neznanova; avt.-sost.: SPb.: ООО Izdatel'skij dom «Alef-Press», 2019. (In Russ.).
4. Гончаров О.В., Мавани Д.Ч., Ледовских А.А. и др. Оптимальный режим дозирования препарата Ранквилон® для лечения пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации: клиническое исследование II фазы. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(4):36–40.
Goncharov OV, Mavani DCh, Ledovskikh AA, et al. Optimal dosage regimen of Ranquilon® for patients with anxiety associated with neurasthenia and adaptation disorders: phase II clinical trial. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2023;32(4):36–40. (In Russ.).
<https://doi.org/10.32756/0869-5490-2023-4-36-40>
5. Гудашева Т.А., Кирьянова Е.П., Колик Л.Г., Константинопольский М.А., Середенин С.Б. Дизайн и синтез дипептидных аналогов холецистокинина-4 с анксиолитической и анксиогенной активностью. Биоорганическая химия. 2007;33(4):413–420.
Gudasheva TA, Kir'yanova EP, Kolik LG, Konstantinopol'skii MA, Seredenin SB. Design and synthesis of cholecystokinin-4 dipeptide analogues with anxiolytic and anxiogenic activities. Bioorganicheskaya himiya. 2007;33(4):413–420. (In Russ.).
<https://doi.org/10.1134/s1068162007040036>
6. Гуров В.А., Медведев В.Э. Тревожные расстройства в общей врачебной практике: аспекты клиники и терапии. Архивъ внутренней медицины. 2011;2:15–9.
Gurov VA, Medvedev VE. Anxiety disorders in general medical practice: aspects of the clinic and therapy. Arhiv» vnutrennej mediciny. 2011;2:15–9. (In Russ.).
7. Дадашева К.Н., Агафонов Б.В., Дадашева М.Н., Подрезова Л.А. Неврастенический синдром в общеврачебной практике. Возможности терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):91–5.
Dadasheva KN, Agafonov BV, Dadasheva MN, Podrezova LA. Asthenic syndrome in general practice: therapy possibilities. RMJ. Medicinskoe obozrenie. 2019;4(II):91–5. (In Russ.).
8. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование по изучению клинической эффективности и безопасности препарата Ранквилон, таблетки, у пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации. Протокол исследования РАН-02-01-2020. Отчет о клиническом исследовании II фазы 29.04.2022 г.
Dvoynoe slepoe, randomizirovannoe, placebo-kontroliruemoe, mnogocentrovое issledovanie po izucheniyu klinicheskoy effektivnosti i bezopasnosti preparata Rankvilon, tabletki, u pacientov s trevozhnymi sostoyaniyami pri nevrastenii i rasstrojstvah adaptacii. Protokol issledovaniya RAN-02-01-2020. Otchet o klinicheskom issledovanii II fazy 29.04.2022 g. (In Russ.).
9. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое клиническое исследование III фазы по изучению клинической эффективности и безопасности препарата

- Ранквилон, таблетки, 1 мг у пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации. Протокол исследования РАН-03-03-2022. Отчет о клиническом исследовании III фазы 20.02.2023 г. Dvoynoe slepoe, randomizirovannoe, placebo-kontroliruemoe, mnogocentrovое klinicheskoe issledovanie III fazy po izucheniyu klinicheskoy effektivnosti i bezopasnosti preparata Rankvilon, tabletki, 1 mg u pacientov s trevozhnymi sostoyaniyami pri nevrastenii i rasstrojstvah adaptatsii. Protokol issledovaniya RAN-03-03-2022. Otchet o klinicheskom issledovanii III fazy 20.02.2023 g. (In Russ.).
10. Дорофеева О.А., Захаров К.А., Григорьев А.В. и др. Оценка фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата Ранквилон® у здоровых добровольцев: результаты клинического исследования I фазы. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(1):49-55. Dorofeeva OA, Zakharov KA, Grigoriev AV, et al. Evaluation of Ranquilon® pharmacokinetics, safety profile and tolerability in healthy volunteers: a phase I clinical trial. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2023;32(1):49-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2023-1-49-55>
 11. Караваяева Т.А., Васильева А.В. Психотерапия. Учебник. под ред. А.В. Васильевой, Т.А. Караваяевой, Н.Г. Незнанова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. Karavaeva T.A., Vasil'eva A.V. Psihoterapiya. Uchebnik. pod red. A.V. Vasil'evoy, T.A. Karavaevoy, N.G. Neznanova. Moskva: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.).
 12. Колик Л.Г., Гарибова Т.Л., Литвинова С.А., Кузнецова А.Л., Капица И.Г., Кадников И.А., Константинопольский М.А., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Отсутствие толерантности и синдрома отмены у нового L-триптофансодержащего дипептидного анксиолитика ГБ-115. Вестник Российской академии медицинских наук. 2011;7:37-42. Kolik LG, Garibova TL, Litvinova SA, Kuznetsova AL, Kapitsa IG, Kadnikov IA, Konstantinopolsky MA, Gudasheva TA, Voronina TA, Seredenin SB. The absence of tolerance and withdrawal syndrome after the treatment with the new L-tryptophane-containing dipeptide anxiolytic GB-115. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2011;7:37-42. (In Russ.).
 13. Колик Л.Г., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Об участии холецистокининовой системы в реализации анксиолитических эффектов дипептида ГБ-115. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012;153(6):828-832. Kolik LG, Gudasheva TA, Seredenin SB. Role of the cholecystokinin system in anxiolytic activity of dipeptide GB-115. Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. 2012;153(6):828-832. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1842-1>
 14. Колик Л.Г., Константинопольский М.А., Рыбина И.В., Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Анксиолитическая активность дипептида ГБ-115 при пероральном введении. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(2):163-166. Kolik LG, Konstantinopolsky MA, Ryibina IV, Povarnina PY, Gudasheva TA, Seredenin SB. Anxiolytic activity of dipeptide GB-115 after oral administration. Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. 2013;155(2):163-166. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2112-6>
 15. Незнамов Г.Г., Дорофеева О.А., Метлина М.В., Сюняков Т.С., Минаев С.В., Ивашикина Н.Ю., Мартыанов В.А., Середенин С.Б. Результаты клинического исследования нового анксиолитика, блокатора центральных холецистокининовых рецепторов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):53-60. Neznamov GG, Dorofeeva OA, Metlina MV, Syunyakov TS, Minaev SV, Ivashkina NYu, Martyanov VA, Seredenin SB. Results of a clinical study of a new anxiolytic, a blocker of central cholecystokinin receptors. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2019;119(8):53-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908153>
 16. Общая характеристика лекарственного препарата Ранквилон® (амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана), таблетки 1 мг. [lk.regmed.ru]. lk.regmed; 2023. Доступно: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC General characteristics of the medical product Ranquilon® (N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan amide), tablets 1 mg. [lk.regmed.ru]. lk.regmed; 2023. Available: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC (In Russ.).
 17. Открытое клиническое исследование I фазы по изучению влияния приема пищи на фармакокинетику препарата Ранквилон, таблетки, 1 мг, у здоровых добровольцев при однократном применении. Протокол исследования РАН-01-02-2021. Отчет о клиническом исследовании I фазы 18.03.2022 г. Otkrytoe klinicheskoe issledovanie I fazy po izucheniyu vliyaniya priema pishchi na farmakokinetiku preparata Rankvilon, tabletki, 1 mg, u zdorovykh dobrovol'cev pri odnokratnom primenenii. Protokol issledovaniya RAN-01-02-2021. Otchet o klinicheskom issledovanii I fazy 18.03.2022 g. (In Russ.).
 18. Панченко Ал.В., Панченко Ан.В., Павлова Л.Е., Тимина М.Ф., Черкашина Е.В., Колик Л.Г., Середенин С.Б. Влияние дипептидного ретро-аналога тетрапептида холецистокинина (ГБ-115) на поведение макак-резус в условиях изоляции. Молекулярная медицина. 2023;21(6):20-26. Panchenko ALV, Panchenko AnV, Pavlova LE, Timina MF, Cherkashina EV, Kolik LG, Seredenin SB. Effect of the dipeptide retro-analog of cholecystokinin tetrapeptide (GB-115) on the behavior of rhesus monkeys in isolation. Molekulyarnaya medicina. 2023;21(6):20-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-06-03>
 19. Пацкань И.И. Современная клинко-эпидемиологическая характеристика медико-социаль-

- ной проблемы расстройств адаптации. Университетская клиника. 2019;3(32):87–92.
- Patskan P. Modern clinical and epidemiological characteristics of the medical and social problem of adjustment disorders. *Universitetskaya klinika*. 2019;3(32):87–92. (In Russ.).
20. Проскурякова Т.В. Роль холецистокининовой системы мозга в патогенезе алкоголизма. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук, Москва, 2000. *Proskuryakova T.V. Rol' holecistokininovoy sistemy mozga v patogeneze alkogolizma. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk, Moskva, 2000. (In Russ.).*
 21. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99). (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). Под общей редакцией Казаковцева Б.А., Голланда В.Б. М.: Минздрав России, 1998. *Psihicheskie rasstrojstva i rasstrojstva povedeniya (F00-F99). (Klass V MKB-10, adaptirovannyj dlya ispol'zovaniya v Rossijskoj Federacii). Pod obshchej redakciej Kazakovceva B.A., Gollanda V.B. M.: Minzdrav Rossii, 1998. (In Russ.).*
 22. Чутко Л.С., Баранова И.А. Неврастения. Медицинский совет. 2009;4:23–4. *Chutko LS, Baranova IA. Neurasthenia. Meditsinskiy sovet. 2009;(4):23–4. (In Russ.).*
 23. Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Драпкина О.М. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(2):63–9. *Shishkova VN, Dranitsyna BG, Drapkina OM. Algorithms for the management of patients with anxiety in the internist's practice. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2023;22(2):63–9. (In Russ.).*
 24. A Study of the Efficacy and Safety of Ranquilon Tablets in Patients With Anxiety in Neurasthenia and Adjustment Disorders [clinicaltrials.gov]. *clinicaltrials*; 2023. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05586789?cond=Ranquilon&rank=1>
 25. Agersnap M, Zhang M-D, Harkany T, Hökfelt T, Rehfeld JF. Nonsulfated cholecystokinins in cerebral neurons. *Neuropeptides*. 2016;60:37–44. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.08.003>
 26. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) 5th ed. American Psychiatric Association Publishing; Washington, DC, USA:2013. Trauma- and stressor-related disorders.
 27. Badura-Brack A, McDermott TJ, Heinrichs-Graham E, Ryan TJ, Khanna MM, Pine DS, Bar-Haim Y, Wilson TW. Veterans with PTSD demonstrate amygdala hyperactivity while viewing threatening faces: A MEG study. *Biol Psychol*. 2018;132:228–232. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.005>
 28. Carta MG, Balestrieri M, Murru A, Hardoy MC. Adjustment Disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2009;5:15. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-5-15>
 29. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinins. *Curr Opin Endocrinol Diab Obesity*. 2007;14(1):63–7. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3280122850>
 30. Clark R. E. The classical origins of Pavlov's conditioning. *Integrative Physiological & Behavioral Science*. 2004;39(4):279–294. <https://doi.org/10.1007/BF02734167>
 31. Desai SJ, Borkar CD, Nakhate KT, Subhedar NK, Kokare DM. Neuropeptide Y Attenuates Anxiety- and Depression-like Effects of Cholecystokinins-4 in Mice. *Neuroscience*. 2014;277:818–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.062>
 32. Eser D, Leicht G, Lutz J, Wenninger S, Kirsch V, Schüle C, Karch S, Baghai T, Pogarell O, Born C, Rupprecht R, Mulert C. Functional neuroanatomy of CCK-4-induced panic attacks in healthy volunteers. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(2):511–22. <https://doi.org/10.1002/hbm.20522>
 33. Feng H., Su J, Fang W, Chen X, He J. The entorhinal cortex modulates trace fear memory formation and neuroplasticity in the mouse lateral amygdala via cholecystokinins. *Elife*. 2021;10:e69333. <https://doi.org/10.7554/eLife.69333>
 34. Glaesmer H, Romppel M, Brähler E, Hinze A, Maercker A. Adjustment disorder as proposed for ICD-11: Dimensionality and symptom differentiation. *Psychiatry Res*. 2015;229:940–948. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.010>
 35. Killikelly C, Lorenz L, Bauer S, Mahat-Shamir M, Ben-Ezra M, Maercker A. Prolonged grief disorder: Its co-occurrence with adjustment disorder and post-traumatic stress disorder in a bereaved Israeli general-population sample. *J. Affect. Disord*. 2019;249:307–314. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.014>
 36. Maercker A, Brewin CR, Bryant RA, Cloitre M, van Ommeren M, Jones LM, Humayan A, Kagee A, Llosa AE, Rousseau C, et al. Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: Proposals for ICD-11. *World Psychiatry*. 2013;12:198–206. <https://doi.org/10.1002/wps.20057>
 37. Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):24–35. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.007>
 38. O'Donnell ML, Agathos JA, Metcalf O, Gibson K, Lau W. Adjustment Disorder: Current Developments and Future Directions. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(14):2537. <https://doi.org/10.3390/ijerph16142537>
 39. O'Donnell ML, Alkemade N, Creamer M, McFarlane AC, Silove D, Bryant RA, Felmingham K, Steel Z, Forbes D. A longitudinal study of adjustment disorder after trauma exposure. *Am. J. Psychiatry*. 2016;173:1231–1238. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16010071>
 40. O'Donnell ML, Metcalf O, Watson L, Phelps A, Varker T. A Systematic Review of Psychological and

- Pharmacological Treatments for Adjustment Disorder in Adults. *J. Trauma. Stress.* 2018;31:321–331. <https://doi.org/10.1002/jts.22295>
41. Perkonig A, Lorenz L, Maercker A. Prevalence and correlates of ICD-11 adjustment disorder: Findings from the Zurich Adjustment Disorder Study. *Int. J. Clin. Health Psychol.* 2018;18:209–217. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2018.05.001>
42. Rehfeld JF. Cholecystokinin and the hormone concept. *Endocr Connect.* 2021;10(3):139–150. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0025>
43. Rehfeld JF. Cholecystokinin — From Local Gut Hormone to Ubiquitous Messenger. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:47. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00047>
44. Shemyakin MM, Ovchinnikov YA, Ivanov VT. Topochemical Investigations on Peptide Systems. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1969;8(7):492–499.
45. Stahl S.M., Moore B.A. *Anxiety disorders: A guide for integrating psychopharmacology and psychotherapy.* Routledge/Taylor & Francis Group. 2013.
46. VanElzakker MB, Dahlgren MK, Davis FC, Dubois S, Shin LM. From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiol Learn Mem.* 2014;113:3–18. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.014>
47. Vanhoutte PM, Humphrey PP, Spedding M. X. International Union of Pharmacology recommendations for nomenclature of new receptor subtypes. *Pharmacol Rev.* 1996;48(1):1–2.
48. World Health Organisation (WHO): *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical description and diagnostic guidelines (ICD-10).* Geneva: WHO; 1992.
49. World Health Organization. *World Health Organization International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 11th ed.* World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2004.
50. Zelviene P, Kazlauskas E, Eimontas J, Maercker A. Adjustment disorder: Empirical study of a new diagnostic concept for ICD-11 in the general population in Lithuania. *Eur. Psychiatry.* 2017;40:20–25. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.06.009>

Сведения об авторах

Караваева Татьяна Артуровна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России (Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3); профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9); профессор кафедры общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2); ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68). E-mail: tania_kar@mail.ru

Крупицкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, директор Института аддиктологии НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева Минздрава России, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8). E-mail: kruenator@gmail.com

Баринев Алексей Николаевич — к.м.н., заведующий кафедрой неврологии и психотерапии Медицинской Академии, главный специалист по направлению неврология АО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва, Россия; e-mail: mmom-mc@mail.ru

Колік Лариса Геннадьевна — д.б.н., профессор РАН, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (Москва, Балтийская, 8). E-mail: kolik_lg@academpharm.ru

Ищенко Константин Альбертович — к.м.н., врач-кардиолог, ведущий медицинский эксперт АО «Валента Фарм», (г. Москва, ул. Рябиновая 26 строение 10). E-mail: Konstantin.Ischenko@valentapharm.com

Хачева Кристина Константиновна — врач-невролог, медицинский эксперт АО «Валента Фарм». E-mail: Kristina.Khacheva@valentapharm.com

Поступила 10.10.2024

Received 10.10.2024

Принята в печать 18.11.2024

Accepted 18.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024