

Клиническая эффективность и безопасность пролонгированной формы алимемазина у пациентов с генерализованным тревожным расстройством

Азимова Ю.Э.^{1,2}, Сиволап Ю.П.³, Ищенко К.А.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ²ООО «Университетская клиника головной боли», Москва, Россия; ³кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва; ⁴АО «Валента Фарм», Москва Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ²Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1; ³Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ⁴Россия, 121471, Москва, ул. Рябиновая, 26, стр. 10

Пролонгированная форма алимемазина рассматривается в качестве многообещающего средства для продолжительного лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР).

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности терапии препаратом алимемазин (Тералиджен® ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой) у пациентов с ГТР.

Материал и методы. Дизайн исследования – многоцентровое открытое несравнительное клиническое исследование с двумя дозами алимемазина 20 и 40 мг (Тералиджен® ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой). Включено 129 пациентов с диагнозом ГТР (критерии согласно классификации МКБ-10), 86 женщин и 43 мужчины, средний возраст – 38,0±11,1 года. Уровень тревоги, оцененный по Шкале Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), на неделе 0 (визит 1) составлял 24,8±7,3 балла.

Результаты. К неделе 6 уровень тревоги статистически значимо снизился до значения среднего балла 10,8±6,6, при этом динамика среднего балла относительно исходного значения составила -14,0±6,27 ($p < 0,0001$). Доля пациентов со снижением общего балла по шкале HARS на 50% и более по сравнению с исходным значением составила: через 1 нед терапии – 10,3% ($n=13$); через 3 нед терапии – 60,5% ($n=75$; в сравнении с исходным значением $p < 0,0001$); через 6 нед терапии – 69,4% ($n=86$; в сравнении с исходным значением $p < 0,0001$). Терапия переносилась хорошо, среди нежелательных явлений (НЯ) пациенты отмечали: утреннюю сонливость (7,8%; $n=10$); сухость во рту (7,8%; $n=10$); общую слабость (4,7%; $n=6$). Другие НЯ (головокружение, головная боль, нарушение концентрации внимания, мышечная слабость, нарушение памяти, тиннитус, тахикардия) встречались гораздо реже. Со стороны печени не было выявлено каких-либо НЯ, в том числе изменения активности печеночных ферментов.

Заключение. Прием пролонгированной формы алимемазина в дозах 20 и 40 мг в течение 6 нед приводит к статистически значимому снижению уровня тревоги, причем не менее чем у двух третей пациентов тревога снижается более чем наполовину. Эффект увеличивается с каждой неделей по мере продолжения приема препарата. Пролонгированная форма алимемазина характеризуется хорошей переносимостью, лечение ГТР препаратом эффективно и безопасно и может представлять собой рациональную альтернативу терапии антидепрессантами.

Ключевые слова: алимемазин; Тералиджен® ретард; пролонгированная форма; генерализованное тревожное расстройство; эффективность; безопасность.

Контакты: Юлия Эдуардовна Азимова; azimova.j@mail.ru

Для ссылки: Азимова ЮЭ, Сиволап ЮП, Ищенко КА. Клиническая эффективность и безопасность пролонгированной формы алимемазина у пациентов с генерализованным тревожным расстройством. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-68-75

Clinical effectiveness and safety of prolonged release form of alimemazine in patients with generalized anxiety disorder

Azimova Ju.E.^{1,2}, Sivolap Yu.P.³, Ishchenko K.A.⁴

¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ²LLC “University Headache Clinic”, Moscow; ³Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow; ⁴JSC “Valenta Pharm”, Moscow ¹8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia; ²2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia; ³6, Mikluho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ⁴26, Ryabinovaya St., Build. 10, Moscow 121471, Russia

The prolonged release tablets form of alimemazine is seen as a promising agent for the long-term treatment of generalized anxiety disorder (GAD).

Objective: to investigate the efficacy and safety of therapy with alimemazine (Teraligen® retard, prolonged release film-coated tablets) in patients with GAD.

Material and methods. The study design was a multicentre, open-label, non-comparative clinical trial (CT) with two doses of alimemazine 20 and 40 mg (Teraligen® retard, prolonged-release film-coated tablets). 129 patients diagnosed with GAD (criteria according to the ICD-10 classification), 86 women and 43 men were included, mean age 38.0 ± 11.1 years. The level of anxiety, assessed by the Hamilton HARS scale, at Week 0 (Visit 1) was 24.8 ± 7.3 points.

Results. By Week 6, the level of anxiety statistically significantly decreased to a mean score of 10.8 ± 6.6 , while the dynamics of the mean score relative to baseline was -14.0 ± 6.27 ($p < 0.0001$). The proportion of patients with a decrease in the total score on the HARS scale by 50% or more compared with the initial value was: after 1 week of therapy – 10.3% ($n=13$); after 3 weeks of therapy – 60.5% ($n=75$; compared to baseline, $p < 0.0001$); after 6 weeks of therapy – 69.4% ($n=86$; compared to baseline, $p < 0.0001$). The therapy was well tolerated, among the adverse events (AEs) patients noted: morning sleepiness (7.8%; $n=10$); dry mouth (7.8%; $n=10$); general weakness (4.7%; $n=6$). Other AEs (dizziness, headache, impaired concentration, muscle weakness, memory impairment, tinnitus, tachycardia) were much less common. From the side of the liver, no AEs were detected, including changes in the activity of liver enzymes.

Conclusion. Prolonged release alimemazine tablets 20 mg and 40 mg for six weeks resulted in a statistically significant reduction in anxiety levels, with at least two-thirds of patients experiencing more than half their anxiety. The effect increases with each week as you continue to take the drug. The prolonged release form of alimemazine is well tolerated, the treatment of GAD with the drug is effective and safe and may represent a rational alternative to antidepressant therapy.

Keywords: alimemazine; prolonged release; Teraligen® retard; generalized anxiety disorder; effectiveness; safety.

Contact: Julia Eduardovna Asimova; azimova.j@mail.ru

For reference: Azimova JuE, Sivolap YuP, Ishchenko KA. Clinical effectiveness and safety of prolonged release form of alimemazine in patients with generalized anxiety disorder. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-68-75

Тревожные расстройства относятся к наиболее распространенным психическим нарушениям; в соответствии с эпидемиологическими данными, полученными в США, в течение жизни они встречаются у 34% индивидов [1]. Расстройства, связанные с тревогой, нередко имеют хроническое течение, вызывают серьезные страдания у пациентов, способны в значительной степени ухудшать качество жизни и относятся к наиболее распространенным психиатрическим причинам снижения трудоспособности. Тревожные расстройства характеризуются выраженной психиатрической коморбидностью, которая может быть условно разделена на внутреннюю (одновременное существование различных форм тревожных расстройств) и внешнюю (сочетание с расстройствами настроения, злоупотреблением психоактивными веществами, расстройствами личности и другими психическими нарушениями). Кроме того, тревожные расстройства нередко осложняют болезни внутренних органов и нервной системы, зачастую отражают их тяжесть, затрудняют их лечение и усугубляют снижение трудоспособности и ухудшение качества жизни, связанные с соматическими и неврологическими причинами. Приводим систематику тревожных расстройств, представленную в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5).

Сходный перечень расстройств, связанных с тревогой, приводится в Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). Примечательно, что обсессивно-компульсивное расстройство (равно как диссоциативные расстройства и расстройства, связанные со стрессом) в МКБ-11, в отличие от МКБ-10, рассматриваются в отдельных разделах; сходные изменения произошли в DSM, начиная с четвертой редакции.

Основные формы тревожных расстройств, которые в настоящее время встречаются в клинической практике, – социальное тревожное расстройство, паническое расстройство (часто сочетающееся с агорафобией) и генерализован-

Систематика тревожных расстройств, представленная в DSM-5 Тревожные расстройства

Сепарационное тревожное расстройство
Селективный мутизм
Специфическая фобия
Социальное тревожное расстройство (социальная фобия)
Паническое расстройство
Агорафобия
Генерализованное тревожное расстройство
Тревожное расстройство, вызванное психоактивным веществом или лекарственным средством
Тревожное расстройство, вызванное другой медицинской причиной
Другое уточненное тревожное расстройство
Неуточненное тревожное расстройство

ное тревожное расстройство (ГТР). Кроме того, поводом для обращения к специалисту могут послужить специфические фобии – как в изолированном виде, так и в сочетании с другими формами тревоги. Особое место среди тревожных расстройств занимает ГТР, распространенность которого в течение жизни достигает 6,2% [1].

ГТР характеризуется склонностью к суициду и подверженностью сердечно-сосудистым болезням; и то, и другое лежит в основе повышенного риска преждевременных смертей у пациентов [2]. ГТР диагностируется врачами первичного звена здравоохранения, интернистами и неврологами чаще, чем психиатрами, что позволяет рассматривать данное расстройство в качестве важной проблемы не только психиатрии, но и клинической медицины в целом. В лечении тревожных расстройств, в том числе ГТР, применяются как фармакологические средства, так и психотерапия. В со-

ответствии с зарубежными и отечественными рекомендациями лекарственная и нелекарственная терапия тревожных расстройств (в том числе ГТР) должна проводиться не менее полугода, а в случаях отсутствия выраженного эффекта и ремиссии она продолжается годами.

Препаратами первой линии в фармакологической терапии ГТР (как и других тревожных расстройств) являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН).

Бензодиазепины незаменимы при острых расстройствах – в первую очередь при сильной тревоге как текущем состоянии и панической атаке. В то же время длительное применение бензодиазепинов нежелательно, поскольку, как указывают многие эксперты, эти препараты обладают аддиктивным потенциалом и их продолжительный прием может привести к зависимости [3]. По мнению авторов настоящей статьи, продолжительный прием бензодиазепинов (при наличии альтернативных подходов) противопоказан для большинства пациентов не столько по причине их аддиктивного потенциала (нередко завышаемого и по этой причине создающего почву для не вполне обоснованных опасений), сколько в связи с ухудшением нейромоторики и снижением когнитивных функций, возникающим под влиянием этих препаратов как агонистов гамма-аминомасляной кислоты.

Кроме того, в фармакологической терапии ГТР применяют антипсихотики, и в этом качестве используются такие препараты второго поколения, как кветиапин, оланзапин и рисперидон, а также так называемые малые нейролептики, применение которых в пограничной психиатрии рекомендовано Российским обществом психиатров, – сульпирид и алимемазин. Кветиапин – самый часто назначаемый в лечении тревожных расстройств антипсихотик второго поколения. К сожалению, лишь в относительно высоких для пограничной психиатрии дозах (50 и 150 мг) кветиапин продемонстрировал превосходство над плацебо в терапии ГТР, но побочные эффекты (в первую очередь увеличение массы тела) отмечены больше чем у половины пациентов [4]. Нежелательные эффекты кветиапина послужили главной причиной того, что препарат не получил одобрения Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения тревожных расстройств. По мнению экспертов FDA, с побочными действиями кветиапина можно мириться при шизофрении и биполярном расстройстве, тогда как в лечении тревожных расстройств следует прибегать к лекарственным средствам с лучшей переносимостью [4]. Оланзапин, при выраженном противотревожном эффекте у ряда пациентов, чаще и в большей степени, чем кветиапин, способствует увеличению массы тела, что существенно ограничивает его применение в лечении ГТР и других тревожных расстройств. Рисперидон, будучи одним из самых часто назначаемых при шизофрении антипсихотиков, отличается способностью вызывать все три типа побочных эффектов, характерных для своего фармакологического класса, а именно: экстрапирамидные симптомы, увеличение массы тела и гиперпролактинемия, – что не позволяет рассчитывать на достаточную приверженность терапии пациентов с тревожными расстройствами. Сульпирид проявляет заметные анксиолитические эффекты, но при этом в боль-

шей степени, чем многие другие антипсихотики, усиливает синтез пролактина, что приводит к галакторее и другим последствиям гиперпролактинемии. Кроме того, сульпирид вызывает псевдопаркинсонизм, акатизию и позднюю дискинезию в столь значительной степени, что это ставит под сомнение его потенциальные преимущества в сравнении с другими антипсихотиками [5].

Алимемазин, который, как указывалось выше, рекомендован Российским обществом психиатров в качестве одного из двух (наряду с сульпиридом) «малых нейролептиков» для применения в пограничной психиатрии, при очевидной способности смягчать проявления тревоги и вегетативные нарушения, характеризуется хорошей переносимостью, что, в частности, позволяет широко применять его не только в детской психиатрии, но и в педиатрической практике в целом как в России, так и в странах Европейского союза.

Алимемазин относится к алифатическим производным фенотиазина, что определяет его анксиолитический, седативный, снотворный и вегетативно-стабилизирующий эффект. Кроме того, подобно другим препаратам данной фармакологической группы, алимемазин проявляет антигистаминные эффекты и оказывает противоаллергическое действие. Алимемазин находит применение в терапии различных форм тревожных расстройств, включая ГТР. В многоцентровом исследовании продемонстрировано улучшение неврологического состояния, в том числе уменьшение психовегетативных симптомов и повышение когнитивных функций, у 45 пациентов в возрасте от 42 до 65 лет с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии под влиянием терапиджена, назначавшегося в течение 60 дней в суточной дозе 15 мг [6]. В отличие от большинства антипсихотиков второго поколения, алимемазин не увеличивает массу тела, при рациональном дозировании не вызывает экстрапирамидных симптомов и не усиливает синтез пролактина, что создает ему серьезные преимущества в переносимости в сравнении с другими препаратами его класса. Благодаря удачному сочетанию фармакологического профиля и высокой переносимости алимемазин, по нашему мнению, демонстрирует практически эталонное соответствие потребностям пограничной психиатрии. Учитывая спектр фармакологических эффектов алимемазина, можно предположить, что динамика отдельных фармакологических эффектов может различаться в зависимости от того, с влиянием на какие рецепторы – гистаминовые H₁-рецепторы, серотониновые 5-HT-рецепторы, альфа-адренорецепторы или дофаминовые D-рецепторы – связано действие препарата по мере продолжения курса терапии. У большинства пациентов с ГТР и другими тревожными расстройствами терапевтический эффект достигается при приеме алимемазина в дозе не менее 15–20 мг, и это – наряду с другими потребностями клинической практики, включая удобство приема препарата и достаточную приверженность терапии, – определяет необходимость применения пролонгированной формы препарата. Потребность в антипсихотике с достаточной эффективностью и надлежащей переносимостью в фармакологической терапии ГТР в числе прочих факторов определяется тем, что некоторые пациенты демонстрируют настороженное отношение к антидепрессантам (при нейтральном отношении к другим психотропным лекарственным средствам), у ряда пациентов отмечается отсутствие

терапевтического эффекта антидепрессантов, и в ряде случаев наблюдается повышенная индивидуальная чувствительность к усилению нейротрансмиссии серотонина, что делает невозможным применение серотонинергических антидепрессантов первой линии – СИОЗС и ИОЗСН. Кроме того, выбор бензодиазепинов как препаратов второй линии в лечении тревожных расстройств в России в настоящее время весьма ограничен, что, наряду с отмеченными выше недостатками данного класса лекарственных средств, существенно ограничивает возможность их клинического применения.

Настоящее исследование было предпринято на основе оценки алимемазина (и особенно его пролонгированной формы) в качестве многообещающего средства лечения ГТР с достаточной эффективностью и хорошей переносимостью.

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности терапии препаратом алимемазин (Тералиджен® ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой) у пациентов с ГТР.

Материал и методы. Дизайн исследования – многоцентровое открытое несравнительное клиническое исследование (КИ) с двумя дозами алимемазина 20 и 40 мг (Тералиджен® ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой), у пациентов с ГТР (рис. 1).

КИ проводилось на базе шести центров в России. В КИ включались амбулаторные пациенты 18–60 лет с диагнозом ГТР согласно критериям МКБ-10 (F41.1) с длительностью заболевания не менее 12 мес. Жалобы пациента на чувство тревоги должны были сохраняться на протяжении не менее 2 мес до включения в исследование. Сумма баллов по Шкале Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) для оценки уровня тревоги должна была быть ≥ 18 , а сумма баллов по Шкале депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale 21-Item, HAMD-21) ≤ 6 .

В КИ не включались пациенты с тревожными нарушениями в рамках других психических заболеваний (шизофрения, шизоаффективные, аффективные и панические расстройства, злоупотребление алкоголем, прием психоактивных веществ и др.), с наличием противопоказаний к приему алимемазина, а также заболеваний, способных повлиять на оценку эффективности и безопасности препарата (тяжелые заболевания печени и почек, удлинение интервала Q–T, выраженная брадикардия, эпизоды желудочковой тахикардии по типу «пируэт», случаи внезапной сердечной смерти в семейном анамнезе, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, паркинсонизм, миастения, эпилепсия и др.).

На визите скрининга пациентами подписывался листок информированного согласия участия в КИ. Пациенты, прошедшие скрининг, после анализа всех критериев включения-невключения начинали получать терапию препаратом исследования алимемазином (Тералиджен® ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг/сут) на неделе 0 (визит 1) в дозе 20 мг/сут. В дальнейшем были предусмотрены две ступени терапии

(ступень 1 и ступень 2). Пациенты со снижением баллов по шкале HARS по сравнению с исходным уровнем менее чем на 50% на неделе 3 (визит 3), переводились на ступень 2, где доза препарата составляла 40 мг/сут. Остальные пациенты продолжали прием препарата в текущей дозе 20 мг/сут (ступень 1) до окончания 6-недельного периода лечения – неделя 6 (визит 4). На неделе 8 после окончания терапии для оценки безопасности проводился визит последующего наблюдения (визит 5; см. рис. 1).

Во время КИ проводилась клиническая оценка, которая включала сбор жалоб, анамнеза, осмотр и измерение жизненно важных показателей, инструментальные методы (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография в 12 отведениях, тест на беременность). Уровень тревоги оценивался по HARS. Качество сна анализировалось с помощью Питтсбургского опросника качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI). Для изучения общего клинического впечатления использовали субшкалу тяжести Шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale Severity, CGI-S), которая включает семь категорий (1 – психически здоров; 2 – пограничное психическое заболевание; 3 – болен в легкой степени; 4 – болен в умеренной степени; 5 – болен в значительной степени; 6 – болен в тяжелой степени; 7 – относится к группе наиболее тяжело больных пациентов). Для оценки уровня депрессии на неделе -1 (визите скрининга) использовали шкалу HAMD-21. Все пациенты вели дневники, где отмечали прием препарата исследования. Исследователями анализировалось количество выданных, возвращенных, утерянных таблеток и количество принятых таблеток согласно дневнику пациента, на основании этих данных рассчитывался комплаенс (приверженность пациента лечению).

Первичным показателем эффективности была динамика среднего балла по шкале HARS относительно исходного значения (на неделе 0) через 6 нед терапии (неделя 6).

Вторичными показателями эффективности были:

- динамика среднего балла по шкале HARS на неделях 1 и 3 относительно исходного значения (неделя 0);
- доля пациентов со значимым снижением уровня тревоги по шкале HARS на неделях 1, 3 и 6. Значимым снижением уровня тревоги (улучшением) считается снижение суммы баллов по шкале HARS на 50% и более по сравнению с исходным значением;
- динамика среднего балла, а также доли пациентов с отсутствием симптомов или минимально выраженными симптомами по субшкале тяжести шкалы CGI-S на неделях 1, 3 и 6 относительно исходного значения (неделя 0);

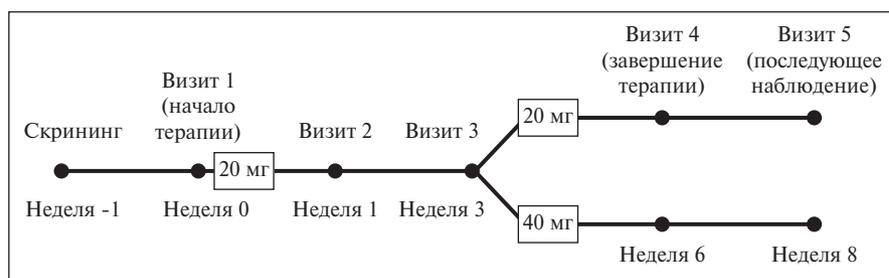


Рис. 1. Схема проведения клинического исследования
Fig. 1. Clinical trial scheme

- динамика качества сна (PSQI) на неделях 1, 3 и 6 относительно исходного значения (неделя 0);
- доля пациентов со значимым снижением уровня тревоги по шкале HARS на фоне приема различных доз пролонгированной формы алимемазина (20 или 40 мг/сут) на неделях 3 и 6;
- комплаенс (изменение приверженности лечению) – средняя доля принятых пациентами доз препарата исследования от требуемых протоколом на неделях 1, 3 и 6. Оценка проводилась при помощи дневника пациента, где участники фиксировали прием препарата исследования, а также путем учета выдачи и возврата препарата.

Оценка безопасности включала регистрацию нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ, а также полное физикальное обследование. Оценка показателей жизненно важных функций проводилась в течение всего КИ, анализ лабораторных данных (общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи) – при скрининге и по окончании 6 нед терапии, параметров электрокардиограммы в 12 отведениях (частота сердечных сокращений, комплекс QRS, интервалы P–Q(R), Q–T, Q–Tc, вычисленный по формуле Базетта) – на скрининге, неделях 1, 3 и 6.

Статистический анализ. Использовались методы описательной статистики – анализ частоты и средние значения. Все показатели проверялись на нормальное распределение по критерию Колмогорова–Смирнова. При условии нормального распределения использовались параметрические методы. Если нормальное распределение отсутствовало, то использовались непараметрические методы. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Численные показатели приведены в формате: среднее \pm среднеквадратичное отклонение. Анализ эффективности и безопасности проводился в популяции ИТТ (intention-to-treat – популяция в зависимости от исходно назначенного лечения): все участники, которые подверглись воздействию изучаемого препарата, независимо от степени следования протоколу в ходе исследования. Для оценки первичного критерия эффективности применен ковариационный анализ (ANCOVA) с поправкой на исходное значение уровня тревоги по шкале HARS. Анализ вторичных критериев эффективности прове-

ден при помощи t-критерия (дисперсионный анализ, ANOVA). Для частотных показателей (долей) проведено сравнение групп при помощи точного критерия Фишера или критерия χ^2 («хи-квадрат»). Для оценки изменения уровня тревоги по шкале HARS со временем проведен дисперсионный анализ повторных измерений (RM ANOVA) с расчетом контрастов для каждой временной точки.

Результаты. В КИ включено 129 человек (86 женщин и 43 мужчины): 127 (98,4%) – европеоидной расы, 2 (1,6%) – монголоидной расы. Средний возраст составлял $38,0 \pm 11,1$ года. Завершили 6-недельный период лечения в соответствии с протоколом 122 (94,6%) пациента (в течение КИ семь пациентов выбыли по причине отказа в дальнейшем участии и несоблюдения требования процедур протокола).

Уровень тревоги, оцененной по шкале HARS, на неделе 0 (визит 1) составлял $24,8 \pm 7,3$ балла. Оценка первичного критерия эффективности в КИ показала, что на фоне терапии пролонгированной формой алимемазина к неделе 6 (визит 4) уровень тревоги статистически значимо снизился до значения среднего балла $10,8 \pm 6,6$, при этом динамика среднего балла относительно исходного значения составила $-14,0 \pm 6,27$ ($p < 0,0001$).

Оценка вторичных критериев эффективности. Динамика показателя среднего балла по шкале HARS по сравнению с исходным значением представлена на рис. 2. Так, через 1 нед терапии (визит 2) изменение общего среднего балла по шкале HARS относительно исходного значения составило $-5,8 \pm 5,67$, а через 3 нед терапии (визит 3) $-11,8 \pm 5,48$ балла ($p < 0,0001$).

Доля пациентов со снижением общего балла по шкале HARS на 50% и более по сравнению с исходным значением составила: через 1 нед терапии (визит 2, в анализ включено 126 пациентов) – 10,3% ($n=13$); через 3 нед терапии (визит 3, в анализ включено 124 пациента) – 60,5% ($n=75$; в сравнении с исходным значением $p < 0,0001$); через 6 нед терапии (визит 4, в анализ включено 124 пациента) – 69,4% ($n=86$; в сравнении с исходным значением $p < 0,0001$).

Динамика долей пациентов со значимым снижением уровня тревоги по шкале HARS на неделях 1, 3 и 6 по сравнению с исходным значением представлена на рис. 3.

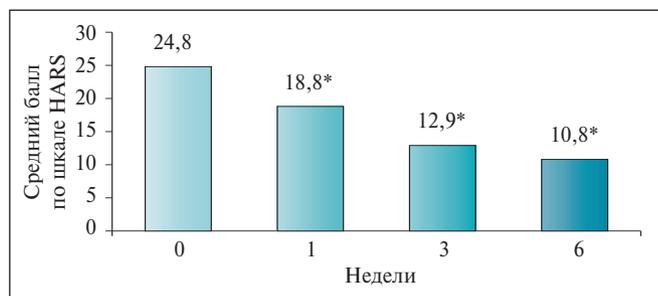


Рис. 2. Средний балл уровня тревоги по шкале тревоги HARS до лечения (неделя 0) и через 1, 3 и 6 нед терапии алимемазином ретард. * – значимость различий с предыдущим значением $p < 0,0001$ (здесь и на рис. 3–5)

Fig. 2. Mean score of anxiety level on the HARS anxiety scale before treatment (Week 0) and after 1, 3 and 6 weeks with alimemazine retard treatment. * – significance of differences with the previous value $p < 0,0001$ (here and in Fig. 3–5)

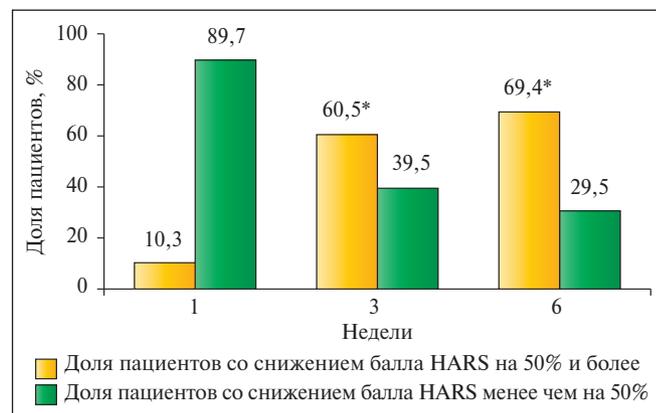


Рис. 3. Доли пациентов с различной динамикой по шкале тревоги HARS через 1, 3 и 6 нед терапии алимемазином ретард

Fig. 3. The proportion of patients with different dynamics on the HARS anxiety scale after 1, 3 and 6 weeks with alimemazine retard treatment

Данные по динамике среднего балла субшкалы CGI-S по сравнению с исходным значением представлены в таблице и на рис. 4. На фоне терапии пролонгированной формой алимемазина происходило статистически значимое снижение среднего балла по шкале CGI-S на каждой неделе (недели 1, 3, 6) по отношению как к исходному уровню, так и к показателям предыдущего визита.

Из таблицы видно, что общая клиническая оценка пациентов до начала лечения (неделя 0) наиболее часто соответствовала уровню «Болен в умеренной степени» и «Болен в значительной степени». В течение 1-й недели лечения около половины пациентов (47,6%) были оценены в диапазоне «Психически здоров» – «Болен в легкой степени», что говорит о быстром нарастании клинического эффекта пролонгированной формы алимемазина. На протяжении курса лечения доля пациентов с регрессом симптоматики тревожного расстройства уменьшалась, и к 6-й неделе более трети пациентов (35,5%) были расценены как здоровые, а еще

почти у половины (42,8%) симптоматика была минимально выраженной.

На фоне терапии пролонгированной формой алимемазина пациенты отмечали улучшение качества ночного сна. Динамика среднего балла по опроснику PSQI составила: через 1 нед терапии (визит 2) $-1,3 \pm 2,73$, через 3 нед терапии (визит 3) $-3,1 \pm 3,21$, через 6 нед терапии (визит 4) $-3,9 \pm 3,41$ (рис. 5).

Важно отметить, что значимое улучшение засыпания отмечали 32,6% пациентов, при этом до терапии (неделя 0) пациентам в среднем вечером на засыпание требовалось $38,4 \pm 28,81$ мин, в процессе терапии это время постоянно сокращалось на каждой неделе: недели 1, 3 и 6 – соответственно до $26,1 \pm 18,85$; $19,2 \pm 12,84$ и $16,8 \pm 14,99$ мин.

Динамично улучшались и другие показатели качества ночного сна. Так, субанализ параметров PSQI показал, что до начала терапии (неделя 0) трудности засыпания в течение 30 мин ни разу не были отмечены за последний

месяц у 12,4% (n=16), были реже, чем раз в неделю, у 22,5% (n=29), отмечались один или два раза в неделю – у 29,5% (n=38), три раза в неделю или чаще – у 35,7% (n=46). Через 1 нед терапии трудности засыпания ни разу не отмечали 21,4% пациентов (n=27), 33,3% (n=42) отмечали трудности реже чем раз в неделю, 30,2% (n=38) – один или два раза в неделю, 15,1% (n=19) – три раза в неделю или чаще. Во время визита на неделе 3 ни разу не отметили трудности засыпания 32,3% (n=40), трудности засыпания были реже чем раз в неделю у 45,2% (n=56), один или два раза в неделю – у 20,9% (n=26), три раза в неделю или чаще – у 1,6% (n=2). В конце лечения (неделя 6) ни разу не было трудностей засыпания у 44,4% (n=55), трудности возникали реже чем раз в неделю у 44,4% (n=55), один или два раза в неделю – у 10,5% (n=13), три раза в неделю или чаще – у 0,8% (n=1). На фоне тера-

Число и доли пациентов с различной оценкой субшкалы тяжести шкалы общего клинического впечатления (CGI-S) до лечения (неделя 0) и через 1, 3 и 6 нед терапии алимемазином ретард, n (%)

The number and proportion of patients with different assessment of the Clinical Global Impression Scale Severity (CGI-S) before treatment (Week 0) and after 1, 3 and 6 weeks with alimemazine retard treatment, n (%)

Показатели CGI-S	Неделя			
	0 (n=129)	1 (n=126)	3 (n=124)	6 (n=124)
Психически здоров	0	16 (12,7)	23 (18,5)	44 (35,5)
Пограничное психическое заболевание	0	9 (7,1)	29 (23,4)	16 (12,9)
Болен в легкой степени	16 (12,4)	35 (27,8)	19 (15,3)	37 (29,9)
Болен в умеренной степени	75 (58,2)	41 (32,5)	43 (34,7)	21 (16,9)
Болен в значительной степени	31 (24,0)	24 (19,1)	9 (7,3)	5 (4,0)
Болен в тяжелой степени	7 (5,4)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)
Относится к группе наиболее тяжело больных пациентов	0	0	0	0

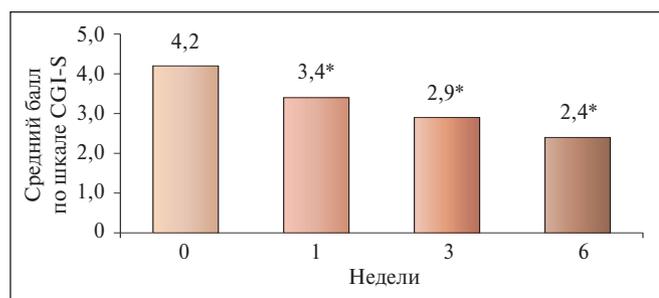


Рис. 4. Средний балл оценки субшкалы тяжести шкалы общего клинического впечатления (CGI-S) до лечения (неделя 0) и через 1, 3 и 6 нед терапии алимемазином ретард

Fig. 4. Mean score assessment of the Clinical Global Impression Scale Severity (CGI-S) before treatment (Week 0) and after 1, 3 and 6 weeks with alimemazine retard treatment

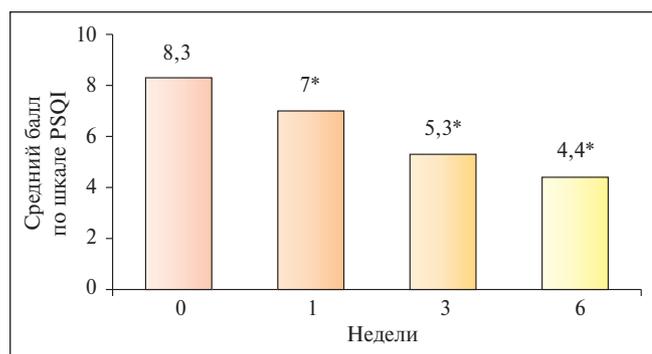


Рис. 5. Средний балл по PSQI до лечения (неделя 0) и через 1, 3 и 6 нед терапии алимемазином ретард

Fig. 5. Mean score on the PSQI before treatment (Week 0) and after 1, 3 and 6 weeks with alimemazine retard treatment

пии увеличилась средняя продолжительность сна с $6,3 \pm 1,42$ ч (неделя 0) до $6,8 \pm 1,36$; $7,3 \pm 1,26$ и $7,5 \pm 1,21$ ч на неделях 1, 2 и 6 соответственно.

Улучшение сна наблюдалось и в аспекте уменьшения количества ночных пробуждений. Так, на неделе 0 за последний месяц ни разу не отмечали ночных пробуждений 11,6% (n=15), отмечали их реже чем раз в неделю 24,8% (n=32), один или два раза в неделю – 29,5% (n=38), три раза в неделю или чаще – 34,1% (n=44). Во время визита на неделе 1 ни разу не отмечали ночных пробуждений 26,2% пациентов (n=33), отмечали их реже чем раз в неделю 33,3% (n=42), один или два раза в неделю – 27,0% (n=34), три раза в неделю или чаще – 13,5% (n=17). На неделе 3 ни разу не испытывали ночных пробуждений 28,2% (n=35), испытывали их реже чем раз в неделю 46,8% (n=58), один или два раза в неделю – 21,0% (n=26), три раза в неделю или чаще – 4,0% (n=5). На неделе 6 ни разу не было ночных пробуждений у 38,7% (n=48), они были реже чем раз в неделю у 52,4% (n=65), один или два раза в неделю – у 6,5% (n=8), три раза в неделю или чаще – у 2,4% (n=3).

Любопытным представляется уменьшение проблем со сном по причине снижения количества плохих снов. Так, например, на неделе 0 не испытывали плохих сновидений 20,9% пациентов (n=27), испытывали их реже чем раз в неделю – 30,2% (n=39), один или два раза в неделю – 32,6% (n=42), три раза в неделю или чаще – 16,3% (n=21). В процессе терапии была отмечена положительная динамика в виде снижения количества плохих снов. На неделе 1 ни разу не отмечали неприятных сновидений 28,6% (n=36), отмечали их реже чем раз в неделю 43,7% (n=55), один или два раза в неделю – 22,2% (n=28), три раза в неделю или чаще – 5,5% (n=7). На неделе 3 не было плохих сновидений у 40,3% (n=50), они были реже чем раз в неделю у 47,6% (n=59), один или два раза в неделю – у 11,3% (n=14), три раза в неделю или чаще – у 0,8% (n=1). На неделе 6 не отмечали неприятных снов 49,2% (n=61), отмечали их реже чем раз в неделю 42,7% (n=53), один или два раза в неделю – 7,3% (n=9), три раза в неделю или чаще – 0,8% (n=1).

Соответственно в целом терапия пролонгированной формой алимемазина улучшила качество сна. Исходно (неделя 0) его оценили как «достаточно плохое» 52,7% пациентов (n=68), как «очень плохое» – 9,3% (n=12), «достаточно

хорошее» – 31,8% (n=41) и «очень хорошее» – только 6,2% (n=8). Далее на фоне терапии мнение пациентов динамично менялось. Во время визита на неделе 1 «достаточно плохое» качество сна отмечено у 40,5% (n=51), «очень плохое» – у 2,4% (n=3), а «достаточно хорошее» – у 45,2% (n=57) и «очень хорошее» – у 11,9% (n=15). На неделе 3 качество сна оценивали как «достаточно плохое» 16,9% (n=21), «очень плохое» – 0% (n=0), а «достаточно хорошее» – 67,0% (n=83) и «очень хорошее» – 16,1% (n=20). На неделе 6 качество сна было «достаточно плохое» у 6,5% (n=8), «очень плохое» – у 0% (n=0), а «достаточно хорошее» – у 73,4% (n=91) и «очень хорошее» – у 20,1% (n=25). Некоторая сонливость утром при пробуждении была зарегистрирована лишь у 7,8% пациентов. Наиболее выражен данный эффект был в первые дни терапии.

Согласно протоколу, через 3 нед терапии (визит 3) при отсутствии снижения балла шкале тревоги HARS менее чем на 50% доза пролонгированной формы алимемазина повышалась до 40 мг/сут. Из 124 пациентов, завершивших лечение на неделе 6 (визит 4), 86 человек (69,4%) достигли снижения уровня тревоги по шкале тревоги HARS более чем наполовину. Из них 56,5% (n=70) оставались на ступени 1 в течение всего курса (доза алимемазина 20 мг/сут), а 12,9% (n=16) достигли эффекта на дозе алимемазина 40 мг/сут (рис. 6). Таким образом, две трети пациентов с ГТР достигают значимого регресса симптомов тревоги на фоне терапии пролонгированной формой алимемазина.

Приверженность лечению (комплаенс) была высокой. Так, на неделе 1 (визит 2) комплаенс составил 99,1%, на неделе 3 (визит 3) – 99,9%, на неделе 6 (визит 4) – 99,1%. Полученные данные свидетельствуют о высокой безопасности препарата и удобстве его применения для большинства пациентов.

Терапия пролонгированной формой алимемазина переносилась хорошо. Все НЯ были легкой или средней степени тяжести. Серьезных НЯ зафиксировано не было. Среди НЯ пациенты отмечали: утреннюю сонливость (7,8%; n=10); сухость во рту (7,8%; n=10); общую слабость (4,7%; n=6); головную боль (с возможной связью с препаратом – 4,7%; n=6, с вероятной связью с препаратом – 4,7%; n=6); головокружение (с возможной связью с препаратом – 5,4%; n=7, с вероятной связью с препаратом – 7,0%; n=9). Другие НЯ (нарушение концентрации внимания, мышечная слабость, нарушение памяти, тиннитус, тахикардия) встречались гораздо реже. Со стороны печени не было выявлено каких-либо НЯ, в том числе изменения активности печеночных ферментов. Случаев аллергических реакций также не отмечалось. Средние значения основных показателей жизнедеятельности пациентов, а также показатели физического осмотра и лабораторные показатели в процессе КИ существенно не менялись.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что прием пролонгированной формы алимемазина в дозах 20 и 40 мг в течение 6 нед приводит к статистически значимому снижению уровня тревоги, оцениваемого на основе клинических данных и показателей Шкалы Гамильтона, причем не менее чем у двух третей пациентов тревога снижается более чем наполовину. Эффект пролонгированной формы алимемазина в отношении снижения тревоги у пациентов



Рис. 6. Доля пациентов с различным регрессом уровня тревоги по шкале тревоги HARS на фоне терапии алимемазином ретард на неделе 6, %

Fig. 6. The proportion of patients with different anxiety level regression on the HARS anxiety scale with alimemazine retard treatment at week 6, %

с ГТР увеличивается с каждой неделей по мере продолжения приема препарата, что, возможно, определяется увеличением его влияния на серотониновые 5-НТ-рецепторы. Пролонгированная форма алимемазина улучшает качество ночного сна у пациентов с ГТР, оказывая благотворное влияние на такие его характеристики, как отсутствие ночных пробуждений, необходимость приема снотворных средств и ощущение свежести в дневные часы. У некоторых пациентов пролонгированная форма алимемазина может вызывать несколько избыточную сонливость при засыпании и утреннюю сонливость, которая уменьшается по мере продолжения курса лечения. Пролонгированная форма алимемазина характеризуется хорошей переносимостью, что подтверждается высокой приверженностью терапии пациентов с ГТР.

Проведенное в условиях реальной клинической практики исследование дополнило уже имеющиеся данные других работ. Так, в ранее проведенном фармакокинетическом исследовании Д.В. Рейхарт и соавт. [7] показали, что таблетки Тералиджен® пролонгированного действия 20, 40 и 60 мг обладают пролонгированным фармакокинетическим профилем и прогнозируемой дозозависимостью. Пролонгированная форма алимемазина позволяет достичь равномерной (плавной) концентрации препарата в течение суток, а также более высокого дозирования препарата при сохранении благоприятного профиля безопасности. Допол-

нительным преимуществом для длительной терапии является удобство однократного или двукратного применения препарата в течение суток. Данные свойства исключительно важны при длительной терапии тревожных расстройств. Дозы алимемазина 20 и 40 мг позволяют оказывать более выраженное влияние на серотониновые 5-НТ-рецепторы и другие моноаминергические системы, что отражается в более мощном противотревожном и вегетостабилизирующем действии. Относительно низкие дозы алимемазина, по-видимому, оказывают первоначальное действие на гистаминовые H1-рецепторы, что вызывает в основном седацию, тогда как влияние на другие рецепторы и, соответственно, другие клинические эффекты несколько менее выражены и отсрочены. Нами был показан достаточно быстрый и нарастающий эффект пролонгированной формы алимемазина в отношении редуции тревожных расстройств и нормализации сна (некоторая избыточная сонливость отмечалась в начале курса, а затем быстро регрессировала).

Заключение. Лечение ГТР пролонгированной формой алимемазина в дозах 20 и 40 мг эффективно и безопасно и может представлять собой как рациональную альтернативу терапии антидепрессантами, так и возможность комбинации с ними и с другими лекарственными средствами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Szuhany KL, Simon NM. Anxiety Disorders: A Review. *JAMA*. 2022 Dec 27;328(24):2431-45. doi: 10.1001/jama.2022.22744
2. DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder. *Ann Intern Med*. 2019 Apr 2;170(7):ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201904020
3. Bandelow B. Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:347-65. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_19
4. Maneeton N, Maneeton B, Woottiluk P, et al. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Jan 12;10:259-76. doi: 10.2147/DDDT.S89485
5. Schatzberg A, DeBattista C. Schatzberg's Manual of Clinical Psychopharmacology. 9th ed. Washington: American Psychiatric Association Publishing; 2019. 811 p.
6. Баранцевич ЕР, Головкова МС, Джулай ИА и др. Эффективность и безопасность применения препарата тералиджен у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадий и психовегетативным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;115(12):86-91. doi: 10.17116/jnevro201511511286-91 [Barantsevich ER, Golovkova MS, Dzhulaj IA, et al. The efficacy and safety of teraligen in patients with brain ischemia, stages I and II, and psychoautonomic syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):86-91. doi: 10.17116/jnevro201511511286-91 (In Russ.)].
7. Рейхарт ДВ, Арнаутов ВС, Глобенко АА и др. Биодоступность и фармакокинетические параметры таблеток Тералиджен® ретард и Тералиджен® Валента при однократном приеме здоровыми добровольцами. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(8):25-30. doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-8-25-30 [Reykhart DV, Arnautov VS, Globenko AA, et al. Single dose bioavailability and pharmacokinetic parameters of Teraligen® retard and Teraligen® Valenta tablets in healthy volunteers. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2017;51(8):25-30. doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-8-25-30 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.02.2023/26.05.2023/29.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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.

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.

Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>
Сиволап Ю.П. <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>