

# Маритупирдин (Авиандр®) при тревожных расстройствах: подтвержденные данные и перспективы в психиатрии и психосоматике

**О.В. Котова**<sup>1,3</sup>, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы, доцент курса психиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, вице-президент Международного общества «Стресс под контролем» ([ol\\_kotova@mail.ru](mailto:ol_kotova@mail.ru)), ORCID: 0000-0002-3908-0381;

**В.Э. Медведев**<sup>1,2</sup>, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы, заведующий курсом психиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ORCID: 0000-0001-8653-596X;

**Е.С. Акарачкова**<sup>3</sup>, доктор медицинских наук, заместитель главного врача реабилитационного центра Rehaine, Президент Международного общества «Стресс под контролем», ORCID: 0000-0002-7629-3773.

<sup>1</sup> Факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, к. 3);

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Факультет усовершенствования врачей, кафедра фундаментальной и прикладной медицинской деятельности (129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2);

<sup>3</sup> Международное общество «Стресс под контролем» (115573, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40).

Тревожные расстройства (ТР) по распространенности лидируют среди психических расстройств. Характерными чертами являются переживание тревоги, соматические симптомы и нарушения сна. В настоящее время по разным оценкам ТР страдают от 7,3 % до 28 % населения, а по данным ВОЗ, ТР занимают шестое место среди причин нетрудоспособности во всем мире. У людей с ТР высокий процент коморбидности с соматическими заболеваниями, по сравнению с теми, кто не страдает от тревоги, среди которых наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, и расстройства желудочно-кишечного тракта. Связь ТР и соматических заболеваний при этом двусторонняя, так как наличие ТР ухудшает прогноз телесных недугов. В статье рассмотрены нейромедиаторы, которые так или иначе участвуют в формировании ТР, среди которых ГАМК (γ-аминомасляная кислота), норадреналин, 5-гидрокситриптамин, дофамин, ацетилхолин, Нейропептид Y. Описаны результаты исследований, связанных с использованием Авиандра® при ТР, расстройстве адаптации. Показана высокая эффективность и безопасность применения препарата Авиандр®, который в дозе 40 мг/сут, назначенный на срок не менее 12 недель может быть успешной стратегией лечения ТР, особенно в комбинации с образовательными программами и когнитивно-поведенческой терапией.

**Ключевые слова:** тревожные расстройства, патогенез тревожных расстройств, нейромедиаторы, маритупирдин (Авиандр®).

## Maritupirdin (Aviander) in case of anxiety disorders: confirmed data and prospects in psychiatry and psychosomatics

**O.V. Kotova**<sup>1,3</sup>, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the Russian National Research Medical University. Patrice Lumumba, Associate Professor of Psychiatry at the M.F. Vladimirsky State Medical University, Vice President of the International Society “Stress under Control”, ([ol\\_kotova@mail.ru](mailto:ol_kotova@mail.ru)), ORCID: 0000-0002-3908-0381;

**V.E. Medvedev**<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the FNMO of the RUDN University. Patrice Loumba, Head of the Psychiatry Course at the M.F. Vladimirsky Moscow State Medical University, ORCID: 0000-0001-8653-596X;

**E.S. Akarachkova**<sup>3</sup>, MD, Deputy Chief Physician of the Rehaine Rehabilitation Center, President of the International Society “Stress under Control”, ORCID: 0000-0002-7629-3773.

<sup>1</sup> Faculty of Continuing Medical Education of the Patrice Lumumba RUDN University Medical Institute (117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 21, room 3);

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky”, Faculty of Advanced Medical Training, Department of Fundamental and Applied Medical Activities (129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2);

<sup>3</sup> International Society “Stress under Control” (40 Musa Jalil str., Moscow, 115573).

Anxiety disorders (AD) are the most common among mental disorders. Anxiety, somatic symptoms, and sleep disorders are characteristic features. Currently, according to various estimates, AD affects from 7.3 % to 28 % of the population, and according to WHO, AD ranks sixth among the causes of disability worldwide. People with AD have a high percentage of comorbidity with somatic

diseases, compared with those who do not suffer from anxiety, among which cardiovascular diseases, diabetes mellitus, thyroid diseases, and gastrointestinal disorders are the most common. The relationship between AD and somatic diseases is two-way, since the presence of AD worsens the prognosis of bodily ailments. The article discusses neurotransmitters that somehow participate in the formation of AD, including GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid), norepinephrine, 5-hydroxytryptamine, dopamine, acetylcholine, Neuropeptide Y. The results of studies related to the use of Aviandra in AD, adaptation disorder, are described. The high efficacy and safety of the use of Aviander, which at a dose of 40 mg / day, prescribed for a period of at least 12 weeks, can be a successful treatment strategy for AD, especially in combination with educational programs and cognitive behavioral therapy.

**Keywords:** anxiety disorders, pathogenesis of anxiety disorders, neurotransmitters, maritupirdin (Aviander).

Тревожные расстройства (ТР) по распространенности лидируют среди психических расстройств. В настоящее время по разным оценкам ТР страдают от 7,3 % до 28 % населения. Пандемия COVID-19 способствовала увеличению ТР: в 2020 г. их распространённость возросла примерно на 76 млн случаев, то есть примерно на 25,6 % [2]. При этом, по данным Всемирной организации здравоохранения, ТР занимают шестое место среди причин нетрудоспособности во всем мире [1, 3].

У людей с ТР высокая частота коморбидности с соматическими заболеваниями, в частности с сердечно-сосудистыми, сахарным диабетом, патологией щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта [4, 5]. Связь ТР и соматических заболеваний при этом реципрокная (двусторонняя), так как наличие ТР ухудшает прогноз телесных недугов и наоборот. Аналогичным образом ТР утяжеляют другие психические расстройства: у мужчин, например, с генерализованным ТР (ГТР) чаще встречаются зависимости от алкоголя и наркотиков, а у женщин чаще наблюдаются тяжелые расстройства настроения [10, 11].

В клинической картине ТР, при которых преобладают соматические симптомы, наблюдается многообразие проявлений: головокружение, одышка, приступы удушья, боль в груди и учащённое сердцебиение, боль в животе, отрыжка, учащенное мочеиспускание и др. [6–8]. Интересен тот факт, что “переживание тревоги” имеет гендерные различия. Так, женщины с ТР чаще испытывают физический дискомфорт, усталость и повышенный мышечный тонус по сравнению с мужчинами [9].

Патогенез ТР до конца не изучен. Считается, что их развитию способствует дисфункция нейромедиаторного обмена головного мозга, при этом нарушается передача сигналов в синаптической щели. Ниже будут рассмотрены нейромедиаторы, которые, так или иначе, участвуют в формировании ТР.

#### **ГАМК ( $\gamma$ -аминомасляная кислота)**

ГАМК является важным тормозным нейромедиатором в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих. У пациентов с ТР уровень ГАМК в сыворотке крови и головном мозге обычно низкий [12]. Дисбаланс выработки ГАМК, в конечном итоге, вызывает дисбаланс процессов возбужде-

ния/ торможения в гиппокампе, приводя к развитию проявлений тревоги [13]. Потеря ГАМК-ергических интернейронов или снижение уровня глутаматдекарбоксилазы приводят к уменьшению пресинаптического высвобождения ГАМК, что влечет за собой повышенную возбудимость черной субстанции и, как следствие, повышение уровня тревог [14].

#### **5-гидрокситриптамин (5-НТ)**

Синтез 5-НТ временно снижается при остром истощении запасов триптофана, и показатели тревожности в этой ситуации повышаются у здоровых испытуемых [15]. Напротив, активация 5-НТ1А рецепторов снижает тревожность [16].

#### **Дофамин**

Инъекции агонистов дофаминовых рецепторов D1/2 в миндалину приводят к усилению тревожного поведения у крыс, при этом системное введение агонистов дофаминовых рецепторов снижает тревожность [17, 18]. Показано, что у крыс, родившихся с дефицитом дофамина, во взрослом возрасте наблюдается снижение тревожности и чувствительности к изменениям интенсивности стимулов, вызывающих тревогу [19].

#### **Норадреналин**

Исследования показали, что у пациентов с ГТР и паническим расстройством более высокие концентрации норадреналина в сыворотке крови [20]. В стрессовых условиях нейроны чёрной субстанции активируются, чтобы высвободить норадреналин [21]. После пережитого стресса частота импульсов в нейронах чёрной субстанции увеличивается, что приводит к повышению концентрации норадреналина в периферической крови и усилению экспрессии тирозингидроксилазы и дофамин $\beta$ -гидроксилазы в ЦНС, что вызывает чувство тревоги [22]. Активация  $\alpha$ 1- и  $\beta$ -адренергических рецепторов норадреналина вызывает тревожность, а активация  $\alpha$ 2-рецепторов оказывает противотревожное действие [23].

#### **Ацетилхолин (АЦХ)**

Рецепторы АЦХ делятся на два основных типа: мускариновые ацетилхолиновые и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Холин — одно из веществ, из которого синтезируется АЦХ. В крупномасштабном популяционном исследовании

выявлена отрицательная корреляция между концентрацией холина в плазме крови и симптомами тревожности [24]. Исследования показали, что активация никотиновых и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов вызывает тревожное поведение, а блокирование или ингибирование этих рецепторов оказывает противотревожное действие [25].

### Нейропептид Y (NPY)

NPY широко распространен в центральной и периферической нервной системе. Повышенная тревожность у крыс сопровождается увеличением уровня NPY в префронтальной, лобной, поясной коре, полосатом теле и околосредовом сером веществе среднего мозга [26]. Рецепторы нейропептида Y1 и Y2 играют важную роль в регуляции аффекта. Исследования подтверждают, что активация рецепторов Y1 оказывает анксиолитическое действие, а активация рецепторов Y2 — анксиогенное действие [27, 28].

Профилактика и лечение ТР важны для повышения качества жизни людей и снижения бремени психических расстройств в обществе. Но до сих пор лечение ТР остается трудной задачей для клинициста. Не прекращается поиск новых лекарственных средств, способных эффективно бороться с этим недугом.

Согласно современным представлениям и клиническим рекомендациям первой линией терапии ТР являются когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и применение препаратов из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, но оба подхода не лишены недостатков и имеют ограничения, что предопределяет необходимость использования лекарственных препаратов с альтернативным механизмом действия. Одним из таких препаратов является современный мультимодальный анксиолитик маритупирдин, который уже демонстрирует высокую эффективность и безопасность при терапии пациентов с ГТР [29].

Маритупирдин (Авиандр®) — новый норадренергический и специфический серотонинергический препарат, показанный для лечения ГТР (а также расстройств адаптации) и имеющий множественные фармакологические эффекты: противотревожный, активирующий и антиастенический [30].

Эффективность и безопасность маритупирдина (Авиандр®) показана в нескольких крупных исследованиях. Ниже будут приведены результаты этих исследований.

В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного многоцентрового пилотного исследования II фазы в 17 клинических центрах Российской Федерации изучалась безопасность и терапевтическая эффективность маритупирдина (Авиандр®) для пациентов с ГТР.

Пациенты, 129 человек обоего пола, в возрасте 18 лет и старше, соответствовавшие критериям постановки диагноза ГТР были рандомизированы (1 : 1 : 1) для приема внутрь маритупирдина в суточной дозе 40 мг (группа 1, n = 42) или 60 мг (группа 2, n = 44) или плацебо (группа 3, n = 43) в течение 8 недель. Состояние пациентов оценивалось по шкале тревожности Гамильтона (HAM-A), шкале депрессии Гамильтона (HAM-D), шкале общего клинического впечатления (CGI-S), визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и жизненным показателям. На 8-й неделе было достигнуто снижение показателя HAM-A на 53,7 %, 47,7 % и 16,3 % в когортах 1, 2 и 3, соответственно. Изменения показателей по всем шкалам у пациентов, получавших маритупирдин (Авиандр®), были выше, чем в группе плацебо (p < 0,001). Улучшение отмечалось на первой неделе, в течение 8 недель лечения и продолжало — в течение недели после прекращения приема препарата.

Нежелательные явления (НЯ) чаще наблюдались в группе 2 (60 мг/сут), реже — в группе 1 (40 мг/сут) и в группе плацебо. На этом основании лечение ГТР маритупирдином (Авиандр®) в дозе 40 мг/сут расценено как оптимальное и рекомендовано для терапии ГТР.

Особо авторами отмечено, что маритупирдин (суточная доза 40 мг) снижал сонливость по сравнению с исходным уровнем, был безопасен, хорошо переносился и не вызывал серьезных НЯ или признаков абстинентного синдрома в течение как минимум одной недели после завершения лечения. Таким образом, маритупирдин (Авиандр®) в суточных дозах 40 и 60 мг продемонстрировал терапевтическую эффективность у пациентов с ГТР по сравнению с плацебо [31, 32].

В другом клиническом исследовании III фазы маритупирдина (Авиандр®) для лечения ГТР оценивалась эффективность препарата по сравнению с плацебо относительно исходного значения на основании изменения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (англ. Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale, SIGH-A) по окончании 8-недельного периода. Дополнительной целью была оценка различных параметров эффективности и безопасности препарата по сравнению с плацебо у пациентов с ГТР в течение 8 недель терапии, а также в течение 24 недель последующего лечения препаратом маритупирдин (Авиандр®) в открытом периоде долгосрочной терапии, и спустя 4 недели после завершения его приема. В исследование было включено 160 пациентов обоего пола, рандомизированных в две группы в соотношении 3 : 1. Пациенты группы 1 (n = 121) принимали препарат по 1 таблетке (20 мг) два раза в день (40 мг/сут), группы 2 (n = 39) — плацебо по 1 таблетке два раза в день.

Анализ данных по первичной конечной точке показал, что в группе терапии маритупирдином через 8 недель терапии статистически значимое среднее изменение общего балла по шкале SIGH-A составило  $-11,97 \pm 7,60$ , а в группе плацебо  $-8,21 \pm 6,20$  ( $p = 0,006$ ), также была продемонстрирована положительная динамика по большинству вторичных параметров эффективности.

После окончания терапии пациенты наблюдались еще в течение 4 недель. При отмене препарата маритупирдин (Авиандр®) после периода длительного приема (до 32 недель) не отмечалось ухудшения состояния пациентов, продолжалось статистически значимое улучшение по основным шкалам исследования (SIGH-A; шкале Монтомери — Асберг для оценки депрессии (англ. Montgomery — Asberg Depression Rating Scale, MADRS); шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (англ. Clinical Global Impression — Severity, CGI-S), шкале общего клинического впечатления о динамике состояния (англ. Clinical Global Impression — Improvement, CGI-I); визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (англ. Sheehan Disability Scale, SDS)).

Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности маритупирдина в режиме длительной терапии (до 32 недель). После завершения лечения в период последующего наблюдения (до 4 недель) не было зарегистрировано ухудшения самочувствия пациентов, возобновления симптомов ГТР или синдрома отмены [33].

Таким образом, в ходе и этого исследования препарат маритупирдин (Авиандр®) продемонстрировал свою эффективность в отношении психических и соматических симптомов тревоги при ГТР, что дает основания рассматривать его в качестве перспективного лекарственного препарата для лечения ТР в инициальный и продолженный периоды терапии.

Еще в одном многоцентровом проспективном открытом исследовании изучали эффективность и безопасность маритупирдина (Авиандр®) у пациентов с расстройством адаптации, перенесших острую коронавирусную инфекцию. В него были включены 109 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет (70 женщин, 39 мужчин, средний возраст —  $41,4 \pm 13,18$  лет) с ведущей жалобой на тревогу (балл по шкале Гамильтона, HAM-A  $\geq 18$  —  $\leq 24$ ), которая возникла после перенесенной острой коронавирусной инфекции. Клинические проявления соответствовали диагностическим критериям F43.2 по МКБ-10. Препарат назначался по 20 мг 2 раза в день на протяжении 4 недель. По окончании приема маритупирдина пациенты наблюдались еще на протяжении 1 недели.

Через 4 недели лечения динамика по шкале HAM-A составила ( $-14,2 \pm 4,92$  баллов, в про-

центном отношении —  $(-69,4 \pm 22,66$  % от исходных значений. Ответили на терапию (снижение общего балла по шкале HAM-A  $\geq 50$  %) 83,49 % пациентов. Достигли ремиссии (сумма баллов по HAM-A  $\leq 7$ ) к 28 дню терапии 68,81 % пациентов, а по результатам отсроченного наблюдения (через 1 неделю после окончания терапии) — 79,8 % пациентов. По шкале CGI-I у 45,9 % пациентов на момент окончания лечения отмечено «выраженное улучшение», у 43,1 % пациентов — «существенное улучшение», на визите отсроченного наблюдения (через 7 дней после окончания лечения) «выраженное улучшение» — у 58,7 %, «существенное улучшение» — у 33,9 % пациентов.

За время исследования зарегистрировано 38 случаев НЯ у 27 (24,55 %) пациентов, но ни один пациент не выбыл из исследования по причине серьезного НЯ. После отмены исследуемого препарата сохранялась положительная динамика в виде редукции тревожной симптоматики и снижения выраженности астении, а также не наблюдалось случаев синдрома отмены.

В итоге, авторами отмечено, что данное исследование препарата у пациентов с расстройством адаптации не только показало его эффективность в отношении снижения интенсивности тревоги, но и продемонстрировало антиастенический, антидепрессивный и прокогнитивный эффекты маритупирдина (Авиандр®), а также повышение социальной активности пациентов [34].

В другом пострегистрационном многоцентровом наблюдательном исследовании эффективности и безопасности препарата маритупирдина при лечении тревожных состояний, развивающихся после перенесенного COVID-19, было включено 170 пациентов старше 18 лет, получавших терапию маритупирдином (Авиандр®) в течение 6 недель в дозе 20 мг 2 раза в день и 2 недели последующего наблюдения. Снижение среднего суммарного балла шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) составило 77,13 % от исходных значений. У большей части пациентов наступило клиническое улучшение, а ремиссии к 6 неделе терапии достигли 72,35 %. Препарат оказался одинаково эффективен в разных возрастных группах (до и старше 65 лет). Важно отметить, что маритупирдин был эффективен в отношении купирования как психических, так и соматических симптомов тревоги, измеряемых с помощью шкалы SIGH-A (снижение средних баллов составило 75,13 % и 79,12 %, соответственно).

В этом исследовании маритупирдин вновь показал хороший профиль безопасности. НЯ наблюдались у 5,88 % пациентов; 85,7 % из НЯ были легкими, только 14,3 % — средней тяжести. Таким образом, маритупирдин (Авиандр®) вновь продемонстрировал хорошую эффективность при терапии тревожных состояний у соматически ослабленных после COVID-19 пациентов. Авторами,

как и в ранее цитируемых работах, отмечено отсутствие синдрома отмены, лекарственной зависимости, высокий профиль безопасности, в том числе у пожилых пациентов [35].

В одноцентровом экспериментальном неконтролируемом исследовании эффективность препарата маритупирдин (Авиандр®) оценивали в терапии расстройств адаптации среди санитарных потерь военнослужащих, получающих медицинскую помощь в многопрофильном военном госпитале. В исследовании наблюдали 60 пациентов — участников боевых действий, с диагнозом расстройство адаптации (F43.2 по МКБ-10). Структура расстройств адаптации в группе военнослужащих определялась преобладанием тревожного симптомокомплекса, весомый вклад в структуру тревожного расстройства вносили депрессивные симптомы, дисфория и отдельные симптомы посттравматического стрессового расстройства. У пациентов со спинальными травмами и ампутацией конечностей отмечался стойкий болевой синдром по типу нейропатической и фантомной боли. Все пациенты получали терапию препаратом маритупирдин (Авиандр®) по 10 мг 2 раза в сутки на протяжении 1-й недели с последующим увеличением дозы до 20 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель. В итоге, статистически значимое уменьшение выраженности тревоги ( $p \leq 0,05$ ) и симптомов посттравматического стресса отмечалось по нескольким шкалам для оценки тревоги и результатам субъективной оценки динамики состояния. В группе пациентов с болевым синдромом снижение баллов ВАШ было статистически достоверно. Маритупирдин (Авиандр®) продемонстрировал значимый клинический эффект с высоким профилем безопасности и переносимости у данной группы пациентов, что позволяет рассматривать его как одну из возможных опций для быстрой и эффективной стабилизации психического состояния военнослужащих с острыми стресс-ассоциированными расстройствами [36].

Проблема безопасности фармакотерапии актуальна во всех сферах медицины для практикующих врачей любых специальностей, особенно когда одновременно назначаются несколько лекарственных препаратов — и частота неблагоприятных лекарственных реакций значительно возрастает в силу возможного межлекарственного взаимодействия, в том числе на уровне метаболизма.

При проведении доклинических исследований лекарственного препарата маритупирдин (на период разработки CD-008-0045) было отмечено, что препарат взаимодействует с цитохромами P450 1A2, 2C19 и 2D6, и, вероятно, может метаболизироваться данными изоферментами, а также тот факт, что он может неконкурентно и обратимо ингибировать цитохром P450 2D6. Детальное

изучение метаболизма препарата маритупирдин (CD-008-0045) на уровне системы цитохромов P450 в печени, а также возможность его влияния на активность этой системы определило дизайн исследования, в которое было включено 24 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет. Полученные в ходе исследования данные позволили сделать вывод о благоприятном профиле безопасности маритупирдина и отсутствии значимого межлекарственного взаимодействия при его совместном приеме с такими препаратами как антидепрессант дулоксетин, а также метопрололом, ципрофлоксацином и флуконазолом, которые одновременно являются не только субстратами для метаболизирующей системы цитохромов P450 в печени, но и лекарственными препаратами, которые могут изменять метаболическую активность этой системы [37].

Таким образом, в настоящее время на фармакологическом рынке для лечения ТР появился новый эффективный и безопасный анксиолитический препарат маритупирдин (Авиандр®), который в дозе 40 мг/сут, назначаемый на срок не менее 12 недель, в комбинации с образовательной программой, при возможности с КПТ и эффективным лечением сочетанных психических и соматических заболеваний расширяет терапевтический арсенал врача для лечения ТР.

#### Литература

1. Gong M., Dong H., Tang Y., Huang W., Lu F. Effects of aromatherapy on anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 2020;274:1028-1040.
2. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;398(10312):1700-1712.
3. 21 век: от пандемии COVID-19 к новым психосоциальным стрессам. Клиническое руководство. [Электронный ресурс]. — М.: Издательство «Перо», 2022.
4. Nakada S., Ho F.K., Celis-Morales C., Jackson C.A., Pell J.P. Individual and joint associations of anxiety disorder and depression with cardiovascular disease: a UK biobank prospective cohort study. *Eur Psychiatry.* 2023;66(1):e54.
5. Zhao H., Zhou M., Liu Y., Jiang J., Wang Y. Recent advances in anxiety disorders: Focus on animal models and pathological mechanisms. *Animal Model Exp Med.* 2023 Dec;6(6):559-572. doi: 10.1002/ame2.12360.
6. Szuhany K.L., Simon N.M. Anxiety Disorders: A Review. *Jama.* 2022;328(24):2431-2445.
7. Акарачкова Е.С., Котова О.В., Кадырова Л.Р. Пандемия COVID-19. Стресс-связанные последствия. Учебное пособие для врачей. Издание второе, исправленное и дополненное.— М.: ООО «Медицина-Информ», 2020. — 32 с.
8. Акарачкова Е.С., Котова О.В. и др. Синдром вегетативной дистонии. Клиническое руководство. [Электронный ресурс]. — М.: Издательство «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств». 2025.
9. Hodes G.E., Epperson C.N. Sex differences in vulnerability and resilience to stress across the life span. *Biol Psychiatry.* 2019;86(6):421-432.

10. Samuel B., Wang H., Shi C. et al. The effects of coloring therapy on patients with generalized anxiety disorder. *Animal Model Exp Med.* 2022;5(6):502-512.
11. Pavlidi P., Kokras N., Dalla C. Sex differences in depression and anxiety. *Curr Top Behav Neurosci.* 2023;62:103-132.
12. Field D.T., Cracknell R.O., Eastwood J.R., et al. High-dose vitamin B6 supplementation reduces anxiety and strengthens visual surround suppression. *Hum Psychopharmacol.* 2022;37(6):e2852.
13. Patt L., Tascio D., Domingos C. et al. Impact of developmental changes of GABA(a) receptors on interneuron-NG2 glia transmission in the hippocampus. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13490.
14. Qin X., Pan H.Q., Huang S.H. et al. GABA(a)( $\delta$ ) receptor hypofunction in the amygdala-hippocampal circuit underlies stress-induced anxiety. *Sci Bull (Beijing).* 2022;67(1):97-110.
15. Schopman S.M.E., Bosman R.C., Muntingh A.D.T., van Balkom A., Batelaan N.M. Effects of tryptophan depletion on anxiety, a systematic review. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):118.
16. Garcia-Garcia A.L., Canetta S., Stujenske J.M. et al. Serotonin inputs to the dorsal BNST modulate anxiety in a 5-HT(1A) receptor-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2018;23(10):1990-1997.
17. Wu M., Chen Y., Shen Z. et al. Electroacupuncture alleviates anxiety-like behaviors induced by chronic neuropathic pain via regulating different dopamine receptors of the basolateral amygdala. *Mol Neurobiol.* 2022;59(9):5299-5311.
18. Brandão M.L., Coimbra N.C. Understanding the role of dopamine in conditioned and unconditioned fear. *Rev Neurosci.* 2019;30(3):325-337.
19. de Siqueira U.L., Freese L., Almeida F.B. et al. Effects of neonatal dopaminergic lesion on oral cocaine self-administration in rats: higher female vulnerability to cocaine consumption. *Pharmacol Biochem Behav.* 2022;212:173315.
20. Kuo H.I., Paulus W., Batsikadze G., Jamil A., Kuo M.F., Nitsche M.A. Acute and chronic noradrenergic effects on cortical excitability in healthy humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(8):634-643.
21. McCall J.G., Al-Hasani R., Siuda E.R. et al. CRH engagement of the locus coeruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety. *Neuron.* 2015;87(3):605-620.
22. Tillage R.P., Foster S.L., Lustberg D., Liles L.C., McCann K.E., Weinschenker D. Co-released norepinephrine and galanin act on different timescales to promote stress-induced anxiety-like behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2021;46(8):1535-1543.
23. Śmiałowska M., Zięba B., Domin H. A role of noradrenergic receptors in anxiolytic-like effect of high CRF in the rat frontal cortex. *Neuropeptides.* 2021;88:102162.
24. Arcadi F.A., Corallo F., Torrisi M., et al. Role of citicoline and choline in the treatment of post-stroke depression: an exploratory study. *J Int Med Res.* 2021;49(11):3000605211055036.
25. Anderson S.M., Brunzell D.H. Anxiolytic-like and anxiogenic-like effects of nicotine are regulated via diverse action at  $\beta_2^*$  nicotinic acetylcholine receptors. *Br J Pharmacol.* 2015;172(11):2864-2877.
26. Carboni L., El Khoury A., Beiderbeck D.I., Neumann I.D., Mathé A.A. Neuropeptide Y, calcitonin gene-related peptide, and neurokinin a in brain regions of HAB rats correlate with anxiety-like behaviours. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;57:1-14.
27. Fonseca I.C.F., Castelo-Branco M., Cavadas C., Abrunhosa A.J. PET imaging of the neuropeptide Y system: a systematic review. *Molecules.* 2022;27(12):3726.
28. Tasan R.O., Verma D., Wood J. et al. The role of neuropeptide Y in fear conditioning and extinction. *Neuropeptides.* 2016;55:111-126.
29. Петелин Д.С., Сорокина О.Ю., Галаятдинова А.Н., Долгополова Ю.В., Волель Б.А. Тревожные расстройства в клинической практике (обзор литературы с клинической иллюстрацией). *Медицинский совет.* 2024;18(12):52-60. <https://doi.org/10.21518/ms2024-297>.
30. Медведев В.Э., Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А., Паршакова Е.С. Генерализованное тревожное расстройство: анатомические и функциональные особенности головного мозга. *Авиандр — новые возможности терапии // Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2024; №2: URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/generalizovannoe-trevozhnoe-rassstroystvo-anatomicheskie-i-funktsionalnye-osobennosti-golovnogo-mozga-aviandr-novye-vozmozhnosti](https://cyberleninka.ru/article/n/generalizovannoe-trevozhnoe-rassstroystvo-anatomicheskie-i-funktsionalnye-osobennosti-golovnogo-mozga-aviandr-novye-vozmozhnosti-terapii) (дата обращения: 25.12.2025).
31. Ivashchenko A.A., Morozova M.A., Vostokova N.V. et al. Safety and efficacy of aviandr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study. *J Psychiatr Res.* 2021 Nov;143:436-444. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.10.008. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34656876.
32. Парфенов В.А. Авиандр — новый оригинальный препарат для терапии тревожных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(4):98-102. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-98-102.
33. Морозова М., Сафарова Т., Глускина Л., Пенчул Н., Касимова Л., Заярная И., Бойчевская Ю., Ширяев О., Резников М., Бухановская О., Мавани Д., Реутова М., Некрасов В., Горчаков Д., Балакин К., Тараканова А., Якубова Е., Иващенко А., Иващенко А. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Авиандр® при лечении генерализованного тревожного расстройства. *Современная терапия психических расстройств.* 2024;(3):2—16. DOI: 10.21265/PSYPH.2024.82.78.001.
34. Попова В.Б., Антонова Е.А., Хлябова П.М., Родюкова И.С., Алпенидзе Д.Н., Дроздова Ю.В., Шамаева К.И., Крыжановский С.М., Тараканова А.С., Якубова Е.В., Иващенко А.В., Иващенко А.А. Эффективность и безопасность нового препарата Авиандр в лечении тревоги у пациентов с расстройством адаптации после перенесенной острой коронавирусной инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(7):131-138. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071131>.
35. Кинкулькина М.А., Данилов А.Б., Волель Б. А., Морозов Е. Н., и др. Эффективность и безопасность препарата АВИАНДР® у пациентов с тревожными состояниями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19): промежуточные результаты многоцентрового наблюдательного пострегистрационного исследования. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2025;1.
36. Есипов А.В., Самушия М.А., Иволгин А.Ф., Хоммятов М.Р. и др. Новые возможности терапии расстройства адаптации у участников боевых действий: результаты исследования отечественного препарата Авиандр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2025;125(3):1-8. <https://doi.org/10.17116/jnevro20251250311>.
37. Морозов Е.Н., Смолярчук Е.А., Апполонова С.А., и др. Открытое рандомизированное клиническое исследование фармакокинетики, межлекарственных взаимодействий и безопасности совместного приема препарата Авиандр и других лекарственных препаратов у здоровых добровольцев. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2025; 5: 40-49. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-5-40-49.