

УДК 616.891.6:616.89-02-092-085

DOI: 10.22141/2224-0713.2.96.2018.130482

Копчак О.О.

ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Сучасні уявлення про патогенез і лікування тривожних розладів

Резюме. В огляді літератури подані сучасні дані про особливості епідеміології, клінічну картину, патофізіологічні механізми виникнення та потенційні біомаркери тривожних розладів. Наведено сучасні підходи до лікування тривожних розладів.

Ключові слова: тривожні розлади; особливості етіопатогенезу; лікування; огляд

Періодичне відчуття тривоги може бути в кожного, особливо якщо є часті стреси. Однак наявність надмірного відчуття тривоги та занепокоєння, що важко контролюється та перешкоджає повсякденній життєвій активності, є ознакою генералізованого тривожного розладу (ГТР) [33]. Генералізований тривожний розлад належить до частих захворювань, поширеність якого становить від $4,3 \pm 5,9\%$ [17]. ГТР діагностують за наявності надмірної тривоги, що впливає на всі сфери життя пацієнта (робота, стосунки, здоров'я) та непокоїть хворого більшість днів протягом щонайменше 6 місяців, супроводжується дратівливістю, підвищеною втомлюваністю, проблемами з концентрацією, порушеннями сну [50]. Пацієнти з ГТР найчастіше звертаються по допомогу до лікарів загальної практики через наявність саме соматичних симптомів. Крім того, у пацієнтів із ГТР досить високі рівні супутньої патології, такої як депресивні розлади (ДР), біполярні розлади, серцево-судинні захворювання [49], діабет та артрит [27]. Як правило, тривожні розлади, на жаль, досить часто залишаються нерозпізнаними й недооціненими лікарями загальної практики.

До тривожних розладів (ТР) належать панічний розлад з агорафобією чи без неї, соціальний тривожний розлад (соціальна фобія), ГТР, змішані тривожно-депресивні розлади. Тривожні розлади зустрічаються в 1,5–2 рази частіше в жінок порівняно з чоловіками [8]. Вік початку захворювання на ТР різниться залежно від типу розладу. Зокрема, різні фобії частіше виникають у дитинстві в середньому в 7 років, соціаль-

ні фобії виникають у 13 років, агорафобія без панічних атак — у 20 років, панічні атаки — у 24 роки [29]. Відповідно до даних епідеміологічних досліджень, у віці старше від 50 років спостерігається помітне зменшення частоти тривожних розладів. ГТР може починатися й пізніше і є досить поширеним у пацієнтів, старших від 50 років [53, 54]. Сучасна концепція етіології тривожних розладів включає взаємодію психосоціальних чинників, негараздів у дитинстві, стресів, травм, генетичної схильності, що маніфестують у вигляді нейробиологічних та нейропсихологічних дисфункцій. Серед чинників, що є потенційними біомаркерами тривожних розладів, виділяють генетичні, нейровізуалізаційні, нейрохімічні, нейрофізіологічні, нейрокогнітивні [4, 5]. Наявність чітких рекомендацій щодо потенційних біомаркерів допоможе ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком ТР.

Клінічні симптоми ГТР можуть бути різноманітними, можуть включати персистуюче надмірне відчуття занепокоєння, тривоги, що стосується різних сфер життєдіяльності пацієнта, негативні думки з передбаченням негативних наслідків у всіх сферах життя. Ситуації й події з повсякденного життя ввижаються загрозливими для пацієнта, якщо в дійсності вони такими не є. У хворих присутні невизначеність і страх щодо прийняття хибного рішення, відчуття, що щось погане може відбутися (якийсь інцидент або хвороба); неможливість розслабитися, відпочити, проблеми з концентрацією уваги, відчуття «порожнього» мозку. Фізичні ознаки та симптоми ГТР включають втому, порушення сну, напруження м'язів та м'язові

болі, відчуття внутрішнього тремтіння, підвищену знервованість, дратівливість, пітливість, нудоту, діарею, синдром подразненого кишечника [64]. Панічні атаки мають раптовий початок з такими соматичними ознаками тривоги, як серцебиття, підвищена пітливість, тремтіння, сухість у роті, порушення дихання, відчуття кому в горлі, біль у грудині, дискомфорт у животі, відчуття нереального, страху смерті, парестезії. Панічні атаки можуть розпочинатися раптово, нізвідки, як кажуть пацієнти, однак більшість пацієнтів уникають ситуацій, у яких вони бояться появи панічних атак або в яких атаки вперше виникли (натовп, громадський транспорт або закриті приміщення, наприклад ліфти). Також поширений страх бути наодинці з собою. У випадках із соціофобіями пацієнти бояться ситуацій, коли вони в центрі уваги або їх можуть критикувати (публічні виступи, візити до органів місцевого самоврядування, спілкування з начальниками по роботі або з особами протилежної статі). Вони бояться бути незграбними та отримати негативну оцінку [9, 64].

Відповідно до даних літератури, ГТР характеризується значними анатомічними змінами в мозку, зокрема в межах регіонів, пов'язаних із виникненням тривоги [37]. Зокрема, збільшення обсягу сірої речовини головного мозку в мигдалеподібному тілі неодноразово зустрічалось в пацієнтів із тривожними розладами [19]. Збільшення розміру мигдалеподібного тіла в пацієнтів жіночої статі з ГТР було тісно пов'язане з порушенням уваги [36]. Виявлене збільшення об'єму мигдалеподібного тіла та дорсомедіальної префронтальної кори спостерігалось у жінок з ГТР, вказуючи на те, що подібні зміни в регіонах мозку, що відповідають за виникнення тривоги, можуть відігравати роль у виникненні статевої схильності до розвитку тривожних розладів [55]. Крім того, значне збільшення обсягу сірої речовини виявлено в пацієнтів із ГТР, які не отримували медикаментозного лікування, в основному в базальних гангліях та полюсі скроневої частки, на той час як обсяг білої речовини був вірогідно меншим у дорсолатеральній префронтальній корі [22]. Подібне значне зменшення обсягу білої речовини в дорсолатеральній префронтальній корі, передній ніжці внутрішньої капсули й середньому мозку спостерігалось у хворих із ГТР, які мали розлади оперативної пам'яті [41]. При цьому зменшення обсягу дорсолатеральної префронтальної кори негативно корелювало з клінічною вираженістю та тривалістю ГТР. У той же час значне зменшення об'єму орбітофронтальної кори виявлено в осіб жіночої статі порівняно з чоловіками [42]. У хворих із ГТР встановлено зменшення об'єму гіпокампу [1].

У численних дослідженнях із використанням функціональної МРТ у пацієнтів із ГТР досліджували нейрональну відповідь на емоційні стимули й у стані спокою. При цьому зміни активності виявлено у хворих із ГТР у декількох ділянках головного мозку, що тісно пов'язані з розвитком тривожності та регулюванням емоцій, зокрема в мигдалеподібному тілі, передній поясній корі, медіальній, вентролатеральній

і дорсолатеральній префронтальній корі [40]. У пацієнтів жіночої статі з ГТР у дослідженнях із використанням позитронно-емісійної томографії визначено вірогідне зниження числа рецепторів до гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) у полюсі лівої скроневої частки [61]. При проведенні магнітно-резонансної спектроскопії в пацієнтів із ГТР, які не отримували медикаментозної терапії, виявлено вищий рівень співвідношення N-ацетиласпартату/креатину в правій дорсолатеральній префронтальній корі порівняно зі здоровими добровольцями [38]. В іншому дослідженні встановлено низький рівень співвідношення холіну/N-ацетиласпартату в дорсолатеральній префронтальній корі у хворих із ГТР, при цьому останній негативно корелював із вираженістю тривоги [43].

Останнім часом все більше зусиль спрямовано на визначення генетичних чинників, що відповідають за схильність пацієнтів до розвитку психічних розладів і впливають на їх відповідь на терапевтичні втручання. В одному з останніх досліджень встановлено, що Val66Met поліморфізм Met алелі мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) наряду з підвищенням сироваткового вмісту BDNF тісно пов'язаний із ризиком виникнення ГТР [44]. В інших дослідженнях виявлено генетичні предиктори терапевтичної відповіді на застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), до яких належать пептид гіпофіза, що активує аденілатциклазу (*PACAP*), транспортувальник серотоніну (*5-HTT*), ген 2A рецептора серотоніну (*HTR2A*), рецептор 1 кортикотропін-релізінг-гормону (*CRHR1*), рецептор допаміну D3 (*DRD3*), ядерний рецептор фосфодіестерази 1A (*PDE1A*) [14, 15, 34, 35, 47, 48, 52].

Незважаючи на існування тісного взаємозв'язку між рівнем нейротрофічних факторів та виникненням розладів настрою, у пацієнтів з ГТР цей взаємозв'язок є недостатньо зрозумілим, він може бути оберненим [5]. Не виявлено змін рівня мозкового нейротрофічного фактора в значній кількості пацієнтів з різними тривожними розладами, включаючи ГТР [39]. Однак у дослідженні за участю невеликої кількості пацієнтів із ГТР і депресивними розладами при наявності ГТР встановлено підвищення рівня BDNF у два рази в плазмі порівняно зі здоровими особами з контрольної групи, у той же час у пацієнтів з депресивними розладами виявлено його зменшення [51]. Щодо імунологічних чинників: у декількох дослідженнях у пацієнтів із ГТР виявлено підвищений рівень С-реактивного білка [11, 16]. У пацієнтів із ГТР і великим депресивним епізодом спостерігалось підвищення концентрації інтерлейкіну-10 і меланоцитстимулюючого гормону, однак не виявлено значних змін концентрації інтерлейкіну-2 [62]. У хворих із ГТР і панічними розладами спостерігалось зниження проліферації лімфоцитів, активності натуральних кілерів порівняно зі здоровими особами [32].

В одному із сучасних досліджень оцінювали довготривалу інтегровану секрецію кортизолу, що включало визначення концентрації кортизолу у волоссі та

оцінку експериментально індукованої кортизолом реактивності до стресу при ГТР, депресивних розладах та їх коморбідності. При цьому виявлено, що пацієнти з депресивними розладами мали вірогідно нижчі концентрації кортизолу у волоссі порівняно з пацієнтами з ГТР і контрольною групою. У результаті аналізу даних у хворих із ГТР залежно від наявності коморбідних ДР встановлено, що хворі з ДР мали вірогідно нижчі показники вмісту кортизолу у волоссі порівняно з хворими з ГТР без ДР і не спостерігалось вірогідної різниці щодо цих показників між пацієнтами з ДР і хворими з ГТР, коморбідними з ДР. Також не виявлено вірогідної різниці щодо концентрації кортизолу у волоссі між групами пацієнтів з ГТР із ДР, ГТР без ДР та здоровими особами з контрольною групи. Отже, отримані результати підтверджують, що ДР пов'язані з тривало існуючим згасанням секреції кортизолу, крім того, присутність ДР вказує на довгострокові ендокринні зміни на відміну від ізольованого ГТР [59]. Вищезазначені дані можуть пояснити встановлений раніше феномен, що ГТР передують депресії, поява якої, у свою чергу, є проявом неспроможності компенсаторних заходів, до яких організм вдається, щоб захистити себе від хронічного стресу, який з'явився ще при ГТР. Розуміння та пошук нових патофізіологічних механізмів розвитку тривожних розладів мають велике значення для розробки адекватних терапевтичних втручань, які дуже потрібні, оскільки протягом багатьох років не спостерігалось значного прогресу у лікуванні ГТР. У літературі озвучена думка, що розробці нових лікувальних підходів сприятиме розуміння біомаркерів ГТР, це допоможе оптимізувати відповідь пацієнта на терапію [37].

Тривожні розлади необхідно лікувати з використанням психотерапії, фармакотерапії або комбінування обох. Когнітивна поведінкова терапія розглядається як психотерапія з найвищим рівнем доказовості. До препаратів першої лінії в медикаментозній терапії належать селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) завдяки позитивному співвідношенню переваг та ризиків при їх застосуванні [66]. Пацієнти мають бути проінформовані, що початок анксиолітичної дії цих антидепресантів може наставати через 2–4 тижні прийому (у деяких випадках — до 6 тижнів). Протягом перших 2 тижнів побічні ефекти можуть бути сильнішими. У цей період можуть спостерігатися підвищена знервованість і посилення тривожності, що можуть зменшити прихильність пацієнта до лікування. При цьому є дані, що СІЗЗСН можуть переноситися пацієнтами гірше, ніж СІЗЗС [12]. Такі представники СІЗЗС, як флуоксетин, флуоксамін, пароксетин, особливо часто можуть вступати у фармакокінетичну взаємодію через пригнічення системи цитохрому P450 [65].

З огляду на зазначене вище стають у нагоді антидепресанти, що мають мультифункціональні терапевтичні властивості, різні лікувальні ефекти залежно від використаної дози, розширений спектр клініко-

фармакологічної дії та високий рівень безпеки [13, 45]. Тразодон (Триттіко) належить саме до таких препаратів. Унікальність його полягає в дозозалежних клінічних ефектах: у малих дозах (50–150 мг/добу) цей препарат чинить поєднану снодійну та анксиолітичну дію, у великих дозах (150–450 мг/добу) проявляє себе як ефективний антидепресант. Слід зазначити, що тразодон добре переноситься й не викликає залежності, на відміну від бензодіазепінів. Тразодон є інгібітором транспорту серотоніну й потужним антагоністом 5-НТ2А- та 5-НТ2С-рецепторів, він також є антагоністом Н1-гістамінових та $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів [58]. У малих дозах тразодон блокує тільки 5-НТ2А-серотонінові рецептори, а також (меншою мірою) $\alpha 1$ -адренорецептори й гістамінові Н1-рецептори [18]. Більшість антидепресантів (трициклічні, інгібітори моноаміноксидази, ряд селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну) блокують не лише 5-НТ-2С-рецептори, але й інший підтип серотонінових рецепторів — 5-НТ-1А, через який реалізуються фізіологічні ефекти серотоніну, з чим і пов'язана значна кількість побічних ефектів вищезазначених антидепресантів, у тому числі розвиток сексуальної дисфункції, шлунково-кишкових ускладнень, серотонінового синдрому та порушення сну. Зокрема, відповідно до даних сучасних досліджень, на тлі лікування тразодоном не спостерігалось сексуальної дисфункції порівняно з представниками СІЗЗС (сертраліном та флуоксетином) [31]. На відміну від інших антидепресантів, тразодон не змінює структуру сну, що забезпечує максимально фізіологічну дію [57, 58].

Бензодіазепіни не рекомендуються для планового застосування при лікуванні тривожних розладів [7]. Бензодіазепіни, взаємодіючи з ГАМК-рецепторами, збільшують спорідненість гамма-аміномасляної кислоти до цих рецепторів, тим самим збільшується надходження іонів хлору всередину нейронів і підвищується гальмівний постсинаптичний потенціал, що знижує збудливість нейронів. Бензодіазепіни мають седативну, снодійну, анксиолітичну, протисудомну, міорелаксуючу дію. Найчастіші побічні ефекти бензодіазепінів пов'язані з їх седативною й міорелаксуючою дією: сонливість, запаморочення, зниження уваги й здатності до концентрації; порушення координації може призвести до падінь і травм, особливо в літніх людей; зниження лібідо й порушення ерекції; можуть виникнути депресія, гіпотонія й пригнічення дихання; можливі також дизартрія, зниження скоротливості міокарда і, як наслідок, серцевого викиду; нудота й зміни апетиту, погіршення зору, сплутаність свідомості, ейфорія, деперсоналізація й кошмарні сни; ослаблення працездатності, пам'яті, безсоння, тремор, шкірні висипання, надмірне збільшення ваги, у літніх — короткочасний стан сплутаності. FDA не схвалило бензодіазепіни для довгострокового використання через наявність виражених побічних ефектів: загального погіршення фізичного й психічного здоров'я; когнітивних порушень; афективних і поведінкових проблем; почуття сум'яття; труднощів із

конструктивним мисленням; зниження лібідо, захоплення; виникнення агорафобії й соціофобії; підвищення тривожності й депресія; зміни сприйняття себе, навколишнього середовища й відносин з іншими людьми [21]. При довготривалому застосуванні бензодіазепінів (від 4 до 8 місяців) у пацієнтів розвивається залежність [56].

Інші варіанти терапії включають прегабалін, трициклічні антидепресанти, буспірон, моклобемід та інші [50]. Прегабалін є модулятором кальцію, що діє через вольтаж-залежні кальцієві канали. Препарат має седативні властивості, завдяки яким усуває розлади сну, що зустрічаються дуже часто в пацієнтів із тривожними розладами, вірогідно швидше, ніж СІЗС та СІЗСН. Препарат продемонстрував більш раннє настання анксиолітичного ефекту порівняно з антидепресантами. Однак описані випадки звикання до прегабаліну хворих, які страждають від зловживання психотропними речовинами, а також можуть спостерігатися синдроми відміни препарату після раптового припинення його прийому [3]. Трициклічні антидепресанти (іміпрамін, кломіпрамін) є ефективними в лікуванні тривожних розладів як засоби терапії другої лінії. У цілому частота побічних ефектів у разі застосування трициклічних антидепресантів є вищою порівняно із прийомом СІЗС та СІЗСН. Отже, лікування слід починати із застосування СІЗС та СІЗСН перед призначенням трициклічних антидепресантів. Титування дози повинно відбуватися повільно до досягнення тих доз, що використовуються для лікування депресії. Трициклічні антидепресанти з обережністю необхідно призначати пацієнтам із високим ризиком схильності до суїциду через їх значно виражену токсичність при передозуванні [60].

У численних дослідженнях продемонстрована ефективність атипового антипсихотика кветіапіну в лікуванні ГТР. Як правило, його призначають у лікуванні психозів при шизофренії в дозах від 150 до 800 мг на день, для лікування тривоги необхідні нижчі дози (від 50 до 300 мг на день). Однак через здатність викликати розвиток метаболічного синдрому в пацієнтів у більшості країн даний препарат не отримав ліцензування для лікування тривожних розладів. Типові побічні ефекти, такі як надмірна седация або набір ваги, були менш поширеними у хворих, які отримували менші дози препарату [6, 30]. Отже, кветіапін використовують у резистентних до лікування пацієнтів з ГТР, при цьому ефект від призначеного лікування спостерігається раніше, ніж від прийому антидепресантів.

Досліджувалася ефективність нового антидепресанту вортиоксетину в лікуванні пацієнтів з ГТР, однак не виявлено його вірогідної ефективності порівняно з плацебо [20]. У декількох дослідженнях продемонстровано ефективність перорального прийому препаратів на основі лавандової олії в лікуванні пацієнтів із ГТР і тривожно-депресивними розладами [25, 26, 28, 63]. Однак не встановлено, чи препарати на основі лаванди є такими ж дієвими, як і стандартне лікування. Застосування екстракту валеріани виявилось не-

ефективним у плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів із тривожними розладами [2, 24].

Після досягнення ремісії медикаментозне лікування слід продовжувати від 6 до 12 місяців. При розробці плану терапії слід враховувати потенційну ефективність препаратів, побічні ефекти, лікарську взаємодію, витрати на лікування та преференції пацієнта [8]. Відповідь на терапію й настання ремісії базується на визначенні загального балу шкали Гамільтона для оцінки тривоги (Hamilton Rating Scale for Anxiety) [33]. Під час лікування ГТР медикаментозними препаратами необхідно враховувати можливість взаємодії лікарських засобів [46]. Сумарна пригнічувальна дія на центральну нервову систему може спостерігатися при поєднанні препаратів із седативними властивостями, таких як трициклічні антидепресанти, бензодіазепіни, прегабалін, що знаходить вираження в небажаній седации, збільшенні часу психомоторних реакцій. Перед прийняттям рішення про те, що пацієнт не відповідає на лікування призначеним препаратом, потрібно впевнитися, що діагноз поставлений правильно, пацієнт дотримується чітко та в повному обсязі призначеної схеми терапії й тривалість лікування є адекватною. Якщо пацієнт не дає терапевтичної відповіді на лікування в адекватній дозі протягом 4–6 тижнів, препарат слід змінити. У пацієнтів похилого віку відповідь на лікування може спостерігатися пізніше. У тих хворих, які не реагують лише на медикаментозне лікування, слід додавати когнітивно-поведінкову терапію [65].

У випадках, коли застосування стандартних методів лікування не дало бажаних результатів, необхідно спробувати препарати, що не входять до стандартних схем та не є ліцензованими для лікування тривожних розладів, однак показали ефективність у клінічних випробуваннях. До таких препаратів належить кветіапін [9].

Усі пацієнти з ГТР потребують підтримуючих бесід та уваги до емоційних проблем, що пов'язані з виникненням ГТР. Психічне виховання включає надання інформації про фізіологічну основу симптомів тривожних розладів і раціональні терапевтичні можливості щодо їх усунення при застосуванні лікування [9]. Останніми роками вивчалась ефективність проведення психотерапії через Інтернет, у разі якої, як правило, відбувається мінімальний контакт пацієнта з психотерапевтом. При цьому не виявлено достатньо доказів того, що дане лікування є таким же ефективним, як когнітивно-поведінкова терапія з пацієнтом при прямому контакті [10]. Однак терапія через Інтернет може застосовуватися в тих регіонах, де інші види психотерапії недоступні. Комбінування психотерапії з фармакотерапією виявилось більш ефективним, ніж застосовані окремо медикаментозне лікування й психотерапія [23]. Фізична активність може бути рекомендована як додатковий до стандартного лікування тривожних розладів вид терапії поряд із гіпнозом, автотренінгом, акупунктурою, остеопатією та гомеопатією [9].

Отже, тривожні розлади є досить поширеними й посідають одне з провідних місць серед психічних розладів. На сьогодні з позицій доказової медицини, спираючись на результати численних рандомізованих контрольованих досліджень, сформульовані клінічні настанови й рекомендації щодо терапії тривожних розладів. Рациональна медикаментозна терапія сприяє вірогідному покращенню якості життя пацієнтів із ТР.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Abdallah C.G., Coplan J.D., Jackowski A. et al. A pilot study of hippocampal volume and N-acetylaspartate (NAA) as response biomarkers in riluzole-treated patients with GAD // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2013. — 23(4). — P. 276-284.
2. Andreatini R., Sartori V.A., Seabra M.L., Leite J.R. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study // *Phytother. Res.* — 2002. — 16(7). — P. 650-654.
3. Baldwin D.S., Ajel K., Masdrakis V.G., Nowak M., Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2013. — 9. — P. 883-892.
4. Bandelow B., Baldwin D., Abelli M. et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD — a consensus statement. Part I: neuroimaging and genetics // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2016. — 17(5). — P. 321-365.
5. Bandelow B., Baldwin D., Abelli M. et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: a consensus statement. Part II: neurochemistry, neurophysiology and neurocognition // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2017. — 18(3). — P. 162-214.
6. Bandelow B., Chouinard G., Bobes J. et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2010. — 13(3). — P. 305-320.
7. Bandelow B., Lichte T., Rudolf S., Wiltink J., Beutel M.E. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2014. — 111(27-28). — P. 473-480.
8. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century // *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2015. — 17(3). — P. 327-335.
9. Bandelow B., Michaelis S., Wedekind D. Treatment of anxiety disorders // *Dialogues in Clinical Neuroscience.* — 2017. — 19(2). — P. 93-106.
10. Bandelow B., Reitt M., Rover C. et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2015. — 30(4). — P. 183-192.
11. Bankier B., Barajas J., Martinez-Rumayor A., Januzzi J.L. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients // *Eur. Heart J.* — 2008. — 29(18). — P. 2212-2217.
12. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* — 2009. — 373(9665). — P. 746-758.
13. Connolly K.R., Thase M.E. Emerging drugs for major depressive disorder // *Expert. Opin. Emerging. Drugs.* — 2012. — Vol. 17(1). — P. 105-126.
14. Cooper A.J., Narasimhan S., Rickels K., Lohoff F.W. Genetic polymorphisms in the PACAP and PAC1 receptor genes and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder // *Psychiatry Res.* — 2013. — 210(3). — P. 1299-1300.
15. Cooper A.J., Rickels K., Lohoff F.W. Association analysis between the A118G polymorphism in the OPRM1 gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder // *Hum. Psychopharmacol.* — 2013. — 28(3). — P. 258-262.
16. Copeland W.E., Shanahan L., Worthman C. et al. Generalized anxiety and C-reactive protein levels: a prospective, longitudinal analysis // *Psychol. Med.* — 2012. — 42(12). — P. 2641-2650.
17. Cuijpers P., Sijbrandij M., Koole S., Huibers M. et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis // *Clin. Psychol. Rev.* — 2014. — 34(2). — P. 130-140.
18. Cusack B., Nelson A., Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds // *Psychopharmacology.* — 1994. — Vol. 114. — P. 559-564.
19. Etkin A., Prater K.E., Schatzberg A.F. et al. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2009. — 66(12). — P. 1361-1372.
20. Fu J., Peng L., Li X. The efficacy and safety of multiple doses of vortioxetine for generalized anxiety disorder: a meta-analysis // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2016. — 12. — P. 951-959.
21. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management National Institute for Health and Care Excellence. — London: NICE, 2011.
22. Hilbert K., Pine D.S., Muehlhan M. et al. Gray and white matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder by categorical and dimensional characterization // *Psychiatry Res.* — 2015. — 234(3). — P. 314-320.
23. Hofmann S.G., Asnaani A., Vonk I.J., Sawyer A.T., Fang A. The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses // *Cognitive therapy and research.* — 2012. — 36(5). — P. 427-440.
24. Jacobs B.P., Bent S., Tice J.A., Blackwell T., Cummings S.R. An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia // *Medicine (Baltimore).* — 2005. — 84(4). — P. 197-207.
25. Kasper S., Anghelescu I., Dienel A. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep — a randomized, placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2015. — 25(11). — P. 1960-1967.
26. Kasper S., Gastpar M., Muller W.E. et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder — a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2014. — 17(6). — P. 859-869.
27. Kasper S., Herman B., Nivoli G. et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2009. — 24(2). — P. 87-96.
28. Kasper S., Volz H.P., Dienel A., Schlafke S. Efficacy of Silexan in mixed anxiety-depression — a randomized, placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2016. — 26(2). — P. 331-340.
29. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2005. — 62(6). — P. 593-602.

30. Khan A., Joyce M., Atkinson S. et al. A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2011. — 31(4). — P. 418-428.
31. Khazaie H., Resaie L., Payam N.R., Najafi F. Antidepressant — induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trail // *General Hospital Psychiatry.* — 2015. — 37. — 40-45.
32. Koh K.B., Lee B.K. Reduced lymphocyte proliferation and interleukin-2 production in anxiety disorders // *Psychosom. Med.* — 1998. — 60(4). — P. 479-483.
33. Li X., Zhu L., Su Y., Fang S. Short-term efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in adults with generalized anxiety disorder without depression: A meta-analysis // *PLoS ONE.* — 2017. — 12(10): e0185865.
34. Lohoff F.W., Aquino T.D., Narasimhan S. et al. Serotonin receptor 2A (HTR2A) gene polymorphism predicts treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder // *Pharmacogenomics J.* — 2013. — 13(1). — P. 21-26.
35. Lohoff F.W., Narasimhan S., Rickels K. Interaction between polymorphisms in serotonin transporter (SLC6A4) and serotonin receptor 2A (HTR2A) genes predict treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder // *Pharmacogenomics J.* — 2013. — 13(5). — P. 464-469.
36. Makovac E., Meeten F., Watson D.R. et al. Neurostructural abnormalities associated with axes of emotion dysregulation in generalized anxiety // *Neuroimage Clin.* — 2015. — 10. — P. 172-181.
37. Maron E., Nutt D. Biological markers of generalized anxiety disorder // *MedSci Dialogues Clin. Neurosci.* — 2017. — 19. — P. 147-157.
38. Mathew S.J., Mao X., Coplan J.D. et al. Dorsolateral prefrontal cortical pathology in generalized anxiety disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study // *Am. J. Psychiatry.* — 2004. — 161(6). — P. 1119-1121.
39. Molendijk M.L., Bus B.A., Spinhoven P. et al. Gender specific associations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor in anxiety // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2012. — 13(7). — P. 535-543.
40. Monk C.S., Telzer E.H., Mogg K. et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2008. — 65(5). — P. 568-576.
41. Moon C.M., Jeong G.W. Abnormalities in gray and white matter volumes associated with explicit memory dysfunction in patients with generalized anxiety disorder // *Acta Radiol.* — 2017. — 58(3). — 353-361.
42. Moon C.M., Jeong G.W. Alterations in white matter volume and its correlation with clinical characteristics in patients with generalized anxiety disorder // *Neuroradiology.* — 2015. — 57(11). — P. 1127-1134.
43. Moon C.M., Kang H.K., Jeong G.W. Metabolic change in the right dorsolateral prefrontal cortex and its correlation with symptom severity in patients with generalized anxiety disorder: proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla // *Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2015. — 69(7). — P. 422-430.
44. Moreira F.P., Fabião J.D., Bittencourt G. et al. The Met allele of BDNF Val66Met polymorphism is associated with increased BDNF levels in generalized anxiety disorder // *Psychiatr. Genet.* — 2015. — 25(5). — P. 201-207.
45. Morrissette D.A., Stahl S.M. Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder — ERRATUM // *NS Spectr.* — 2015. — 20(4). — P. 452-3.
46. Muscatello M.R., Spina E., Bandelow B., Baldwin D.S. Clinically relevant drug interactions in anxiety disorders // *Hum. Psychopharmacol.* — 2012. — 27(3). — P. 239-253.
47. Narasimhan S., Aquino T.D., Hodge R. et al. Association analysis between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder // *Neurosci Lett.* — 2011. — 503(3). — P. 200-202.
48. Narasimhan S., Aquino T.D., Multani P.K. et al. Variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder // *Psychiatry Res.* — 2012. — 198(1). — P. 112-115.
49. Newman M.G., Llera S.J., Erickson T.M., Przeworski A., Castonguay L.G. Worry and generalized anxiety disorder: a review and theoretical synthesis of evidence on nature, etiology, mechanisms, and treatment // *Annu Rev. Clin. Psychol.* — 2013. — 9. — P. 275-97.
50. Pae C.U., Wang S.M., Han C. et al. Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis // *J. Psychiatr. Res.* — 2015. — 64. — P. 88-98.
51. Pallanti S., Tofani T., Zanardelli M. et al. BDNF and Artein are increased in drug-naïve non-depressed GAD patients: preliminary data // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* — 2014. — 18(4). — P. 255-260.
52. Perlis R.H., Fijal B., Dharia S., Houston J.P. Pharmacogenetic investigation of response to duloxetine treatment in generalized anxiety disorder // *Pharmacogenomics J.* — 2013. — 13(3). — P. 280-285.
53. Rubio G., Lopez-Ibor J.J. Generalized anxiety disorder: a 40-year follow-up study // *Acta Psychiatr Scand.* — 2007. — 115(5). — P. 372-379.
54. Rubio G., Lopez-Ibor J.J. What can be learnt from the natural history of anxiety disorders? // *Eur. Psychiatry.* — 2007. — 22(2). — P. 80-86.
55. Schienle A., Ebner F., Schifer A. Localized gray matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2011. — 261(4). — P. 303-307.
56. Schweizer E., Rickels K., De Martinis N., Case G., Garcia-Espana F. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients // *Psychol. Med.* — 1998. — 28(3). — P. 713-720.
57. Stahl S.M., Lee-Zimmerman C., Cartwright S., Morrissette D.A. Serotonergic drugs for depression and beyond // *Curr. Drug Targets.* — 2013. — 14(5). — P. 578-85.
58. Stahl S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug // *CNS Spectr.* — 2009. — Vol. 14. — P. 536-46.
59. Steudte-Schmiedgen S., Wichmann S., Stadler T. et al. Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity in generalized anxiety disorder, major depression and their comorbidity // *Journal of psychiatric research.* — 2017. — 84. — P. 184-190.
60. Thanacoody H.K., Thomas S.H. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity // *Toxicol. Rev.* — 2005. — 24(3). — P. 205-214.
61. Tiuhonen J., Kuikka J., Rasanen P. et al. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety

disorder: a fractal analysis // *Mol. Psychiatry*. — 1997. — 2(6). — P. 463-471.

62. Tofani T., Mannelli L.D., Zanardelli M. et al. An immunologic profile study in drug-naive generalized anxiety non depressed patients: a pilot study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2015. — 25 (suppl. 2). — S226.

63. Woelk H., Schlafke S. A multi-center, double-blind, randomized study of the lavender oil preparation Silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder // *Phytomedicine*. — 2010. — 17(2). — P. 94-99.

64. World Health Organization. ICD-10 Chapter V (F) Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines // "Blue Book" Clinical Descriptions and

Diagnostic Guidelines. — Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1991.

65. Yoshinaga N., Matsuki S., Niitsu T. et al. Cognitive behavioral therapy for patients with social anxiety disorder who remain symptomatic following antidepressant treatment: a randomized, assessor-blinded, controlled trial // *Psychother. Psychosom.* — 2016. — 85(4). — P. 208-217.

66. Zou C., Ding X., Flaherty J.H., Dong B. Clinical efficacy and safety of fluoxetine in generalized anxiety disorder in Chinese patients // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2013. — 9. — P. 1661-70.

Отримано 01.02.2018 ■

Копчак О.О.

ЧВУЗ «Київський медичинський університет», г. Київ,
Україна

Современные представления о патогенезе и лечении тревожных расстройств

Резюме. В обзоре литературы представлены современные данные об особенностях эпидемиологии, клинической картине, патофизиологических механизмах возникновения и потенциальных биомаркерах тревожных расстройств. Приведены современные подходы к лечению тревожных расстройств.

Ключевые слова: тревожные расстройства; особенности этиопатогенеза; лечение; обзор

O.O. Copchak

Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University",
Kyiv, Ukraine

Contemporary ideas about pathogenesis and treatment of anxiety disorders

Abstract. The review of the literature presents modern data on the peculiarities of epidemiology, clinical picture, pathophysiological mechanisms and potential biomarkers of anxiety disorders. Current approaches to the treatment of anxiety disorders are described.

Keywords: anxiety disorders; features of etiopathogenesis; treatment; reviews