

В.Г. Безшейко

Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Терапия тревожных расстройств: современный взгляд на проблему

Группа тревожных расстройств, согласно Международной классификации болезней-10, включает генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, специфические фобии и социальное тревожное расстройство (F40 и F41). Тревожные расстройства весьма распространены в общей популяции и на протяжении жизни возникают у каждого 5-го жителя развитых стран. Одним из самых сложных в лечении в этой группе является генерализованное тревожное расстройство, характеризующееся чрезмерными переживаниями по поводу различных событий или видов активности, что приводит к значительному дистрессу и нарушению социального, трудового и повседневного функционирования. Применение антидепрессантов неэффективно у примерно 1/3 таких пациентов. В современных клинических рекомендациях в терапии первой и второй линии указаны и другие группы препаратов — антиконвульсанты, атипичные нейролептики. Среди них важное место занимает прегабалин — препарат группы антиконвульсантов, который также применяют при хроническом болевом синдроме. В статье рассмотрено современное состояние проблемы терапии тревожных расстройств и (на примере прегабалина) целесообразность применения альтернативных по отношению к антидепрессантам препаратов.

Ключевые слова: тревожные расстройства, генерализованное тревожное расстройство, прегабалин.

Актуальность проблемы

Тревожные расстройства относятся к наиболее распространенным проблемам психического здоровья в мире. Кроме того, среди всех медицинских проблем тревога также занимает лидирующие позиции по распространенности. В рамках эпидемиологических исследований принято говорить о двух вариантах распространенности любого состояния — годичная, то есть оценка этого показателя в небольшом временном срезе (12-month prevalence), и пожизненная — доля людей, которые хотя бы однажды испытывали это состояние. Что касается всей группы тревожных расстройств, то, по данным исследований, 12-месячная распространенность составляет >15%, а на протяжении жизни — >20%.

В качестве наглядной демонстрации актуальности проблемы приведем результаты масштабного исследования по оценке психического и соматического здоровья жителей США «National Comorbidity Survey». Наряду с Фремингемским — это одно из наиболее крупных наблюдательных исследований, результаты которого часто используют для оценки эпидемиологических данных и взаимосвязи между различными факторами, влияющими на здоровье. По его данным, 12-месячная распространенность тревожных расстройств составляет 17,2%, это означает, что у каждого 6-го жителя США на протяжении одного года возникает тревожное расстройство. Пожизненная распространенность составляет 24,9%; это означает, что каждый 4-й человек на протяжении жизни хотя бы один раз сталкивается с тревожным расстройством (Kessler R.C. et al., 1994). Эти данные приблизительно одинаковы как для европейцев, так и для афро-

американцев. Таким образом, с достаточной высокой степенью точности их можно экстраполировать и на украинскую популяцию.

Результаты анализа данных Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют о том, что эта группа проблем психического здоровья является 6-й по частоте причиной утраты трудоспособности как в странах с высоким уровнем дохода, так средним и низким, включая Украину. На каждые 100 тыс. жителей Земли на тревожные расстройства приходится 390 лет утраты трудоспособности. Среди женщин тревожные расстройства ответственны за 65% всех потерянных (нетрудоспособных) лет жизни среди всех причин (Baxter A.J. et al., 2014).

Среди тревожных расстройств особое место занимает генерализованное тревожное расстройство, которое характеризуется избыточной тревогой и переживаниями по отношению к большому числу событий или видов активности (например работы), сопровождается сильным беспокойством, быстрой утомляемостью, раздражительностью, трудностями в концентрации внимания, мышечным напряжением и нарушением сна. Подобное положение вещей приводит к значительному дистрессу и трудностями в социальном, трудовом или даже обычном повседневном функционировании. Например, тревога существенно затрудняет выполнение трудовых обязанностей, что может привести к потере работы или спровоцировать конфликт в семье.

Часто сопровождающее тревогу нарушение сна само по себе может стать серьезной проблемой, поскольку спровоцированная тревогой инсомния обычно имеет длительное течение и, таким об-

разом, плохо контролируется бензодиазепинами или их производными, так как их не рекомендуют принимать длительно. Еще одной серьезной проблемой, заслуживающей внимания, является существенное снижение качества жизни пациентов с тревогой. Учитывая постепенный переход к пациентцентрированной медицинской помощи, в качестве маркера тяжести состояния, помимо стандартных диагностических мероприятий (клинических шкал для оценки тревоги), рекомендуется также использовать этот показатель.

По данным исследований, тревога ассоциирована со значительным снижением качества жизни, особенно если брать во внимание широко применяемую шкалу оценки качества жизни SF-36. В большей степени ухудшения касаются психологического и некоторых характеристик соматического компонента качества жизни. Так, тревога ассоциирована с ухудшением показателей по такой соматической шкале, как интенсивность боли. Это может быть связано с тем, что у пациентов с тревогой часто диагностируют состояния, ассоциированные с болевым синдромом, например хроническую головную боль напряжения, неспецифическую боль в спине и ряд других. В качестве примера приведем результаты масштабного мультинационального обследования, в которое также была включена и Украина. Согласно полученным данным по нашей стране, хроническую боль на протяжении последних 12 мес отмечали у себя 19,7% пациентов с тревогой или депрессией (Tsang A. et al., 2008). Таким образом, каждый 5-й пациент с тревожным расстройством нуждается также в терапии, направленной на устранение боли.

Терапия с доказанной эффективностью

Рациональный подход к лечению пациента подразумевает как индивидуализированный подход с учетом особенностей каждого отдельного случая, так и опору на имеющуюся доказательную базу, включая клинические руководства, метаанализы и результаты последних рандомизированных контролируемых клинических испытаний.

Одной из известных и лидирующих организаций, занимающейся составлением клинических руководств на основании доказательной базы, является Национальный институт здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence — NICE), Великобритания. В последних рекомендациях, посвященных стандарту качества оказания помощи при тревоге, коллектив ведущих специалистов отмечает, что в рутинной практике следует избегать назначения бензодиазепинов и антипсихотиков пациентам с тревожными расстройствами (NICE, 2014). Эти рекомендации объясняют тем, что прием первых связан с развитием толерантности и зависимости, а последних — со сравнительно высоким риском побочных эффектов. Авторы рекомендуют учитывать это, и, если назначать, то коротким курсом в случаях обострения симптоматики, когда другие методы лечения не демонстрируют достаточной эффективности. Таким образом, в качестве терапии первой линии рекомендуется применять антидепрессанты и/или когнитивно-поведенческую терапию. Для фармакологической терапии тревоги, в частности генерализованного тревожного расстройства, NICE рекомендует селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и прегабалин. Авторы руководства отмечают, что также следует помнить о возможном синдроме отмены при применении СИОЗС и СИОЗСН, особенно пароксетина и венлафаксина.

Другими известными организациями, составляющими руководства по лечению психических расстройств, являются Американская академия семейных врачей (Ameri-

can Academy of Family Physicians — AAFP) и Американская психиатрическая ассоциация (American Psychiatric Association — APA), предлагающие использовать те же методы психологического и фармакологического лечения. Речь, в частности, о руководстве по диагностике и менеджменту генерализованного тревожного и панического расстройства (AAFP, 2015) и клинических рекомендациях APA (2009) только по паническому расстройству, которые практически дублируют вышеуказанные, однако схемы назначения препаратов и психологические методы лечения в них прописаны более детально. Список рекомендованных препаратов представлен в таблице.

Помимо медицинских сообществ Великобритании и США также отметим Всемирную федерацию биологической психиатрии (World Federation of Biological Psychiatry), которая объединяет специалистов различных стран. В 2012 г. на основании обзора доказательной базы эта организация также опубликовала клинические рекомендации по лечению тревожных расстройств. Авторы отдельно выделили для панического, генерализованного расстройства и социальной тревоги препараты, входящие в терапию первой линии:

- для социальной тревоги: эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин, сертралин, венлафаксин;
- для панического расстройства: те же препараты + циталопрам и флуоксетин;
- для генерализованного расстройства: эсциталопрам, пароксетин, сертралин, венлафаксин, кветиапин и прегабалин.

Особое внимание в этом списке следует уделить прегабалину, который относится к группе противосудорожных препаратов. Отметим, что уже долгое время в медицинских и фармакологических сообществах ведется обсуждение смены существующего подхода к классификации психотропных препаратов. Часто название группы препаратов, например антидепрессанты, антипсихотики (нейролептики) или антиконвульсанты (противосудорожные препараты) не соответствует диагнозу, при котором их назначают. Так, антидепрессанты можно назначать при тревоге,

булимии; антипсихотики — при тревоге, депрессии; антиконвульсанты — при той же тревоге или биполярном аффективном расстройстве. Отнесение назначенного препарата к какой-либо из этих групп часто сбивает с толку пациентов, что может служить поводом для дополнительного беспокойства или снижения комплаенса. Обсуждение перехода со старой классификационной модели, основанной на симптомах, на новую, было одной из основных тем одной из крупнейших ежегодных мировых конференций по психиатрии и психофармакологии «ECNP Congress» в 2014, 2015 и 2016 г., и не исключено, что в ближайшее время эта новая модель будет имплементирована.

Прегабалин по своей химической структуре и механизму действия отличается от СИОЗС и СИОЗСН и при этом остается высокоэффективным при генерализованном тревожном расстройстве, что подтверждается включением его в качестве терапии первой линии в различных руководствах, посвященных менеджменту таких пациентов. Прегабалин является производным γ -аминомасляной кислоты и изначально использовался и был одобрен Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейским медицинским агентством для лечения эпилепсии и различных видов хронического болевого синдрома, включая диабетическую периферическую невропатию, посттравматическую невралгию и фибромиалгию. Позже стали появляться доказательства его эффективности при тревожных расстройствах, особенно при генерализованном тревожном расстройстве и, в меньшей степени, социальной фобии.

В последнее время этот препарат все чаще становится предметом изучения именно в контексте лечения при тревоге как альтернатива медикаментам группы СИОЗС. Проблема широкого применения последних, главным образом, обусловлены сравнительно медленным началом действия, наличием риска формирования синдрома отмены и отсутствием существенного эффекта в отношении таких часто коморбидных состояний, как хронический болевой синдром различного генеза. Кроме того, у около 1/3 пациентов применение СИОЗС и СИОЗСН не приводит к должному эффекту и возникает необходимость в поиске другой терапии с иным механизмом действия.

Это нашло отражение в систематическом обзоре научных исследований, проведенном сотрудниками клиник «Villa San Benedetto Menni» в Риме, Маастрихтского университета и Университета Майами. Резюмируя имеющуюся доказательную базу по всем препаратам, применяемым при тревожных расстройствах, исследователи сделали вывод о высокой эффективности прегабалина при генерализованном тревожном расстройстве. При этом, как отмечают авторы, препарат продемонстрировал низкий риск нежелательных эффектов при длительном приеме и не оказывал негативного действия на когнитивное или психомоторное функционирование (Perna G. et al., 2016).

Таблица

Рекомендованные AAFP препараты для терапии первой и второй линии при генерализованном и паническом расстройствах

Препарат	Рекомендации
СИОЗС	
Эсциталопрам	Генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство
Флувоксамин	Паническое расстройство
Флуоксетин	Генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство
Пароксетин	Генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство
Сертралин	Генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство
СИОЗСН	
Дулоксетин	Генерализованное тревожное расстройство
Венлафаксин	Генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство
Азаперон	
Бупропион	Генерализованное тревожное расстройство
Трициклические антидепрессанты	
Амитриптилин	Генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство
Имипрамин	Генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство
Нортриптилин	Генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство
Противосудорожные препараты	
Прегабалин	Генерализованное тревожное расстройство
Антипсихотики	
Кветиапин	Генерализованное тревожное расстройство

Также в этом году опубликованы результаты анализа сразу нескольких рандомизированных клинических испытаний, в которых оценивали эффективность прегабалина в контексте уменьшения выраженности боли и улучшения в различных сферах функционирования. Авторы отмечают, что прием прегабалина приводил к существенному уменьшению боли, улучшению качества сна и физического функционирования. В этом анализе оценивали также симптомы тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS). С одной стороны, значимых различий с группой контроля (плацебо) не выявили, с другой — исследуемая выборка состояла из лиц с низким исходным уровнем тревоги и депрессии, который не достигал уровня клинической значимости (по 6 баллов по подшкалам тревоги и депрессии HADS при пороговом уровне ≥ 8 баллов и клинически значимом ≥ 11 баллов) (Sadosky A. et al., 2016).

Проблема тревоги актуальна и для пациентов, проходящих хирургическое лечение. Это расстройство часто сопровождает этих пациентов как в пред-, так и в послеоперационный период. Кроме того, тревога по поводу предстоящей операции и болевых ощущений оказывает негативный эффект на оперативное вмешательство и анестезию. В рамках нового клинического испытания, проведенного в 2016 г., продемонстрирована эффективность дополнительной терапии прегабалином при оперативном вмешательстве на костной ткани. В этом исследовании пациентам экспериментальной группы перед блокадой периферических нервов провели премедикацию прегабалином в разных дозировках. Группе контроля никакой дополнительной терапии не назначали. Согласно результатам, прием прегабалина достоверно способствовал поддержанию гемодинамических показателей во время вмешательства на нормальном уровне и большему удовлетворению пациентом качеством анестезии. При применении прегабалина в дозе 150 и 300 мг отмечали также достоверно меньшую длительность оперативного вмешательства в сравнении с контролем (76,5; 68,0 и 83,3 мин соответственно).

Выводы

Тревожные расстройства — распространенная проблема современности, одной из главных характеристик которой является высокая коморбидность как с соматическими, так и другими психическими расстройствами. Постепенное открытие новых препаратов и изучение дополнительных свойств уже длительно применяемых вытеснило бензодиазепины из терапии первой линии, рекомендованной в современных руководствах для пациентов с тревожными расстройствами. Высокоэффективные препараты не ограничиваются группой СИОЗС и СИОЗСН; на сегодняш-

ний день существуют и другие действенные медикаменты, классифицируемые как антиконвульсанты и атипичные нейролептики. В частности изучение дополнительных свойств прегабалина продемонстрировало его высокую эффективность при генерализованном тревожном расстройстве, что нашло отображение в наиболее весомых клинических руководствах и рекомендациях Европейского медицинского агентства. По заключению экспертов, прегабалин можно применять при данном расстройстве в качестве терапии первой линии, а также он может быть наилучшей фармакологической альтернативой СИОЗС при их неэффективности или плохой переносимости. Особое место этот препарат занимает при тревоге у пациентов неврологического профиля и тех, кто проходит оперативные вмешательства, поскольку, помимо эффекта в отношении тревоги, он уменьшает интенсивность боли и способствует улучшению послеоперационных исходов.

Список использованной литературы

- AAFP** (2015) Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults (<http://www.aafp.org/atfp/2015/0501/p617.html>).
- APA** (2009) Practical Guideline for the treatment of patients with panic disorders (http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/panicdisorder.pdf).
- Baxter A.J., Vos T., Scott K.M. et al.** (2014) The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol. Med.*, 44(11): 2363–2374.
- Cegin M.B., Soyoral L., Yuzkat N. et al.** (2016) Pregabalin administered as an anxiolytic agent in ultrasound-guided infraclavicular block: a controlled, double-blind, dose-ranging trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20: 568–574.
- Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al.** (1994) Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States. *Arch. Gen. Psych.*, 51: 8–19.
- NICE** (2014) Anxiety disorders. Quality standard [QS53] (<https://www.nice.org.uk/guidance/qs53/chapter/Quality-statement-3-Pharmacological-treatment>).
- Perna G., Alciaty A., Riva A. et al.** (2016) Long-Term Pharmacological Treatments of Anxiety Disorders: An Updated Systematic Review. *Curr. Psychiatry Rep.*, 18: 23.
- Sadosky A., Parsons B., Emir B., Nielschhoff E.C.** (2016) Pain relief and functional improvement in patients with neuropathic pain associated with spinal cord injury: an exploratory analysis of pregabalin clinical trials. *J. Pain Res.*, 9: 405–416.
- Tsang A., Von Korff M., Lee S. et al.** (2008) Common Chronic Pain Conditions in Developed and Developing Countries: Gender and Age Differences and Comorbidity With Depression-Anxiety Disorders. *J. Pain*, 9(10): 883–891.

Терапія тривожних розладів: сучасний погляд на проблему

В.Г. Безшейко

Резюме. Група тривожних розладів, згідно з Міжнародною класифікацією хво-

роб-10, включає генералізований тривожний розлад, панічний розлад, специфічні фобії та соціальний тривожний розлад (F40 та F41). Тривожні розлади дуже поширені в загальній популяції та протягом життя виникають у кожного 5-го мешканця розвинених країн. Одним із найбільш проблемних у лікуванні цієї групи є генералізований тривожний розлад, який характеризується надмірними переживаннями з приводу різних подій або видів активності, що призводить до значного дистресу та порушення в соціальному, трудовому та повсякденному функціонуванні. У близько 1/3 пацієнтів застосування антидепресантів є неефективним. Наразі в сучасних клінічних настановах в терапії першої та другої лінії зазначені й інші групи препаратів — антиконвульсанти, атипичні нейролептики. Серед них важливе місце займає прегабалин — препарат групи антиконвульсантів, який також застосовують при хронічному больовому синдромі. У статті розглянуто сучасний стан проблеми терапії тривожних розладів та (на прикладі прегабалину) доцільність застосування альтернативних відносно антидепресантів препаратів.

Ключові слова: тривожні розлади, генералізований тривожний розлад, прегабалин.

Current treatments of anxiety disorders

V.G. Bezsheiko

Summary. The group of anxiety disorders, according with the International Classification of Diseases-10, includes generalized anxiety disorder, panic disorder, specific phobias and social anxiety disorder, is a common problem with lifetime prevalence in every fifth inhabitant of the developed countries. One of the most problematic conditions in context of effective treatment is generalized anxiety disorder which is characterized by continuous excessive worrying about number of nonspecific events or activities. Approximately 1/3 of all patients do not respond to antidepressants. Modern guidelines started to recommend other drug groups for management of anxiety. One of such groups is antiepileptic drugs, particularly pregabalin. The current state of problem and cases in which alternative treatment can be useful has been analyzed in the review.

Key words: anxiety disorders, generalized anxiety disorder, pregabalin.

Адрес для переписки:

Безшейко Віталій Григорьевич
01030, Київ,
ул. Михаила Коцюбинського, 8А
Український науково-дослідницький
інститут соціальної і судебної
психіатрії і наркології

NEOG-PUB-112016-020