

Рекомендации Всемирной Федерации Сообществ Биологической Психиатрии (WFSBP) по фармакотерапии тревоги, обсессивно-компульсивного и посттравматического расстройств

Первый Пересмотр

B. Bandelow, J. Zohar, E. Hollander, S. Kasper, H.-J. Moller и WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-compulsive, Post-traumatic Stress Disorders.

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders – First Revision. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248–312

Часть 1.

РЕЗЮМЕ: Эти Рекомендации по фармакотерапии тревожных расстройств (ТР), обсессивно-компульсивного (ОКР) и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) разработаны рабочей группой Всемирной Федерации Сообществ Биологической Психиатрии (WFSBP), в которую входят 30 международных экспертов. Они основываются на результатах 510 опубликованных рандомизированных плацебо-контролируемых или сравнительных клинических исследований (РКИ) и 130 открытых исследований и историй болезни. С момента публикации первой версии (Bandelow с соавт., 2002) было проведено множество новых рандомизированных контролируемых исследований анксиолитиков, продемонстрировавших их эффективность, в том числе и в качестве средств профилактики рецидивов.

Изложение адаптировано для российских врачей. В частности, сокращено описание методики выбора доказательных исследований, исключены препараты, не зарегистрированные в России, опущены вопросы диагностики. В настоящем выпуске журнала публикуется общая часть и полная библиография к Рекомендациям. В последующих трех выпусках журнала будут печататься разделы, подробно описывающие современные возможности фармакотерапии панического расстройства (ПР), социальной фобии (СФ), специфических фобий, ОКР, генерализованного тревожного расстройства (ГТР) и ПТСР.

Терапия первой линии для этих расстройств – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и модулятор кальциевых каналов – прегабалин. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) в равной степени эффективны для некоторых расстройств, но многие из них хуже переносятся, чем СИОЗС/СИОЗСН. При лечении резистентных случаев могут использоваться бензодиазепины, если у пациента не наблюдалось зависимости от психоактивных веществ.

Описываются также варианты терапии при неэффективности стандартной схемы лечения. Рекомендации сфокусированы на медикаментозном лечении, однако рассматриваются и нефармакологические методы. Возможности когнитивной поведенческой терапии (КПТ) и других вариантов поведенческой терапии были достаточно хорошо изучены в контролируемых исследованиях у пациентов с ТР, ОКР и ПТСР и могут быть рекомендованы как в виде монотерапии, так и в комбинации с вышеперечисленными препаратами.

Настоящие Рекомендации адресованы всем работникам здравоохранения, оказывающим первичную и специализированную помощь.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Противосудорожные средства, антидепрессанты, антипсихотики, тревожные расстройства, анксиолитики, бензодиазепины, когнитивная поведенческая терапия, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, простая фобия, социальная фобия, СИОЗС, СИОЗСН, лечение.

Введение

ТР являются самыми распространенными в психиатрии. С ними связано значительное бремя расходов не только для пациента, но и для системы здравоохранения в целом. Однако многие пациенты, которые могли бы получить помощь при обращении к врачу, остаются без диагноза и лечения. Отчасти это происходит из-за недостаточной диагностики ТР специалистами, оказывающими первичную помощь. Кроме того, стигматизация, все еще связанная с психическими расстройствами, и недостаточная конфиденциальность при обращении к психиатрам, являются вероятными факторами, приводящими к недостаточной диагностике и, как следствие, неадекватному лечению.

Методы

Настоящие рекомендации базируются на результатах контролируемых клинических исследований, удовлетворяющих требованиям доказательной ме-

дицины. Данные были получены при анализе опубликованных статей MEDLINE и Science Citation Index на вебсайте Науки (ISI) (до июня 2008). Также были проанализированы открытые исследования и истории болезни с целью сформировать рекомендации по лечению пациентов, для которых стандартная терапия оказалась неэффективной. Последние следует интерпретировать с большой осторожностью из-за возможного влияния на результаты плацебо-эффекта.

Условием включения лекарственных средств в эти рекомендации была их доказанная эффективность в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ДСПК). Некоторые из препаратов, рекомендуемых в этом руководстве, могли не получить (или еще не получили) одобрение для лечения ТР в каждой стране. Учитывая, что одобрение национальными Регуляторными Органами зависит от множества факторов, это руководство основано исключительно на имеющихся доказательствах.

Эпидемиология

ТР, ОКР и ПТСР являются наиболее распространенной психиатрической патологией (Kessler и др. 2005а, б) (рис. 1). По сравнению с данными 1990 и 1992 гг., распространенность ТР не изменялась в течение десятилетия, но частота обращения увеличилась (Kessler и др. 2005с). При этом, по данным эпидемиологических исследований разных стран, имеются различия в распространенности ТР (Bandelow, 2003; Wittchen, Jacobi, 2005).

Средний возраст начала заболевания для специфической фобии – 7 лет, для СФ – 13 лет, для ОКР – 19 лет, для ПТСР – 23 года, для панического расстройства (ПР) – 24 года, и 31 год – ГТР (Kessler и др. 2005а). ТР имеют тенденцию исчезать в возрасте после пятидесяти лет (Bandelow, 2003; Kessler и др. 2005а; Rubio и Lopez-Ibor, 2007а, б).

Пациенты с ТР – частые пользователи служб скорой помощи (Klerman и др., 1991; Wang и др., 2005), они подвержены высокому риску суицидальных попыток (Weissman и др., 1989) и риску злоупотребления лекарственными препаратами (Brady и Lydiard 1993). Затраты, связанные с ТР, составляют приблизительно одну треть от общих расходов на психические заболевания (DuPont и др., 1996; Rice и Miller, 1998; Wittchen, 2002). В структуре первичной помощи ТР плохо диагностируются (Sartorius и др., 1996) или распознаются только спустя годы после начала. Часто клиницисты оказываются не в состоянии использовать преимущества доступных эффективных лечебных стратегий (Bandelow и др., 1995; Cowley и др., 1997).

Этиология

Гипотезы этиологии ТР и ОКР в настоящее время основаны на взаимодействии факторов уязвимости (генетические, неблагоприятная обстановка в раннем детстве) и воздействия стресса, например, профессионального напряжения и психотравмирующих переживаний. Вероятно, ТР расстройства развиваются в результате взаимодействия определенной нейробиологической уязвимости и факторов окружающей среды. Уязвимость может базироваться на генетических факторах, связанных с нейробиологической адаптацией центральной нервной системы. Нейробиологические дисфункции, которые были обнаружены у пациентов с тревогой и ОКР, включают дисфункции серотонина, норадреналина, дофамина, гамма-ами-

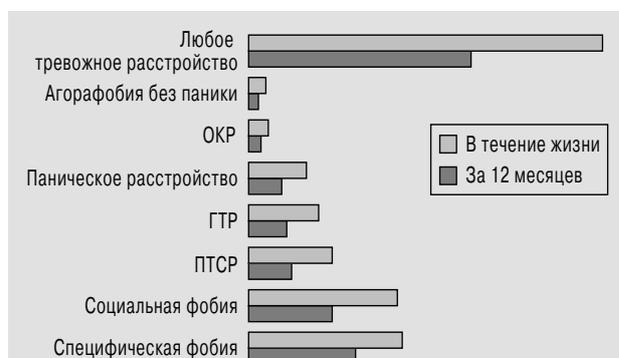


Рис.1. Тревожные расстройства, ОКР и ПТСР.

Заболеваемость в течение жизни и на протяжении двенадцати месяцев. Данные из NCS-R. *Kessler и др. 2005с; ** Kessler и др. 2005а.

номаляной кислоты, холецистокинина, глутамата или эндогенных опиоидных рецепторов или гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Charney и Bremner, 1999; Connor и Davidson, 1998; Gorman и др., 2000; Jetty и др., 2001; Leonardo и Hen, 2006, 2008; Li и др., 2001; Nutt и др., 1998; Ressler и Mayberg, 2007; Schneier и др., 2000; Stein, 2000; van Ameringen и др., 2000).

Лечение

Перед началом медикаментозного лечения, следует объяснить пациенту механизмы, лежащие в основе психической и соматической тревоги. Рекомендуется использовать брошюры, которые описывают типичные признаки состояния пациента, варианты лечения и побочные эффекты препаратов. Комплаентность может быть улучшена, если преимущества и недостатки препаратов, такие как отсроченное начало эффекта или возможные побочные действия, например нервозность в начале терапии СИОЗС, тщательно объяснены пациенту.

Показания для лечения

Лечение показано большинству пациентов, которые отвечают критериям ICD-10 или DSM-IV-TR для ТР или ОКР. План лечения основывается на предпочтениях пациента, тяжести заболевания, коморбидности, сопутствующих медицинских заболеваниях, осложнениях, таких как токсикомания или суицидальный риск, истории предыдущего лечения, аспектах стоимости и доступности разных вариантов терапии, таких как медикаментозное лечение, психотерапия и др.

Продолжительность медикаментозного лечения

При ТР часто наблюдается периодическое нарастание и убывание симптоматики. После достижения ремиссии, которая при ОКР и ПТСР наступает позже, чем при других ТР, лечение следует продолжить, по крайней мере, в течение одного года, чтобы уменьшить риск рецидива.

Дозировка

Рекомендуемые дозировки даны в Таблице 2. В исследованиях СИОЗС и СИОЗСН, приблизительно у 75 % пациентов наблюдался эффект начальной (низкой) дозировки препарата. Исключение составили больные ОКР. У некоторых больных, например в пожилом возрасте, лечение приходилось начинать с половины рекомендуемой дозы или еще меньшей, чтобы избежать ранних побочных эффектов, таких как тошнота, головокружение, головная боль и парадоксальное усиление тревоги.

В частности, у пациентов с ПР наблюдается чувствительность к серотонинергической стимуляции, что может вызвать усиление нервозности в начале терапии и привести к отказу от лечения. Для ТЦА рекомендуется начинать лечение с низкой дозы и увеличивать дозу каждые 3-5 дней. Доза антидепрессанта должна быть увеличена до уровня максимальной терапевтической, если превенционное использование низких или средних дозировок оказалось неэффективным. Для ОКР рекомендованы дозы от средних до высоких.

Несмотря на ограниченное число данных по длительной терапии, для профилактики рецидивов рекомендуется использовать ту же самую дозу, что и в острой фазе.

Для повышения комплаентности предпочтительным является прием препарата однократно в сутки, если его фармакокинетика и индивидуальная переносимость пациента допускают такой режим дозирования.

У пожилых пациентов используются более низкие дозы, особенно при лечении ТЦА.

Дозы бензодиазепинов должны быть настолько низкими, насколько это возможно, но настолько высокими, насколько это необходимо.

У пациентов с печеночной патологией может потребоваться коррекция дозы или использование лекарств с преимущественно почечным клиренсом (например, прегабалин).

Мониторинг эффективности лечения

Для контроля эффективности лечения может быть полезным использование рейтинговых шкал для оценки симптомов (Шкала Паники и Агорафобии (PAS; Bandelow, 1999) для ПР, Шкала Тревоги Гамильтона (HAM-A) (Гамильтон, 1959) для ГТР, Шкала Лейбовица Социальной Фобии (LSAS; Liebowitz, 1987) для СФ, Йель-Браун Шкала Obsессии-Компульсии (YBOCS; Goodman и др., 1989а) для ОКР, Шкала клинической диагностики ПТСР (CAPS; Blake и др., 1995) для ПТСР). Однако эти шкалы требуют больших затрат времени, поэтому в условиях загруженности клинической практики может быть достаточной глобальная оценка улучшения, например, по Шкале Глобального Клинического Впечатления (NIMH, 1976). В качестве альтернативы для экономии времени возможно использование специальных шкал самооценки.

Резистентность к терапии

У значительного числа пациентов с ТР после первого стандартного курса терапии положительный эффект не достигается. Каких-либо универсальных критериев эффекта терапии не существует. Обычно используется порог уменьшения суммарного балла используемой рейтинговой шкалы (например, HAM-A) не менее 50 %, однако, это определение весьма произвольно и не отражает полностью клинической реальности (Bandelow, 2006; Bandelow и др., 2006).

Прежде чем делать заключение о резистентности пациента к терапии, следует еще раз уточнить диагноз, оценить комплаентность, проверить адекватность доз (в пределах терапевтического диапазона) и длительность наблюдения. На эффективность лечения могут влиять препараты сопутствующей терапии (или народные лекарственные средства), например, метаболические индукторы или ингибиторы. Плохой контакт с врачом и ситуации психосоциального стресса, как и коморбидные расстройства личности, могут ослаблять эффект терапии. Депрессию и токсикоманию следует рассматривать как осложняющие факторы. Анамнез предшествующего лечения пациента должен использоваться как практическое руководство.

При неэффективности терапии, врач должен рассмотреть возможность изменить дозу или сменить препарат. Если эффекта нет после 4-6 недель (8-12 недель при ОКР или ПТСР) лечения адекватной дозой, препарат следует заменить. Если после этого периода отмечается частичный эффект, значит существует шанс, что эффект разовьется в течение следующих 4-6 недель терапии. Для пожилых пациентов этот период времени может быть большим.

У некоторых пациентов с неэффективностью фармакотерапии присоединение когнитивной поведенческой терапии оказывалось успешным.

Хотя исследования по «смене препарата» мало численны, опытные клиницисты сообщают, что у многих резистентных к терапии пациентов эффект достигается при переходе на препарат другой группы (например, с СИОЗС/СИОЗСН на ТЦА или наоборот). Однако вопрос преимуществ «смены препарата» по сравнению с «усилением терапии» в настоящее время остается открытым.

Нефармакологическое лечение

Настоящие рекомендации фокусируются на психотерапии, поэтому данные по эффективности нефармакологических методов приводятся здесь в виде краткого анализа.

Все пациенты с ТР нуждаются в поддерживающих интервью и внимании к их эмоциональному состоянию. «Психосоциальное» имеет первостепенное значение и включает информацию об этиологии и лечении ТР, ОКР и ПТСР.

Многим пациентам могут потребоваться определенные психотерапевтические вмешательства. Эффективность психотерапевтических методов лечения ТР столь же высока, как и медикаментозного лечения (Bandelow и др., 2007а). В лечении ТР психотерапевтические и фармакологические методы лечения должны считаться партнерскими, а не альтернативными. Экспозиционная терапия (например постепенная экспозиция *in vivo* «погружение») и предотвращение реакции оказались весьма эффективны при специфической фобии, агорафобии, социальной фобии и ОКР. Эта методика основана на том, что пациента ставят в ситуацию, которой он боится (например, использование общественного транспорта при агорафобии). Для симптомов, которые нельзя лечить экспозицией, таких как спонтанные панические атаки, волнение или навязчивые мысли были предложены различные когнитивные стратегии.

Эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) была продемонстрирована во многих контролируемых исследованиях и суммирована в метаанализе 108 исследований (Norton и Price, 2007). Однако число исследований, сравнивающих КПТ с плацебо, ограничено для ТР, ОКР и ПТСР (Hofmann и Smits, 2008). Также некоторые критерии оценки эффективности психотерапии не могут оцениваться как оптимальные и, чаще всего, размеры выборки незначительны.

Преимуществом психотерапевтических методов является незначительное число побочных эффектов. Однако они часто приводят к отказу от терапии и истощению из-за неприятных переживаний во время сессий и связанной с этим тревогой. Наблюдалась также сверхзависимость от врача.

Как и медикаментозное лечение, психотерапия может оказаться недостаточно эффективной. Возможны рецидивы или даже утяжеление симптоматики. Эффект может быть отсрочен и возникает обычно позже, чем на медикаментозном лечении. Для его поддержания часто необходимы длительные курсы лечения.

Выбор между лекарственными средствами и КПТ определяется многими факторами, особенно предпочтением пациента, доступностью вариантов лечения, побочными эффектами лекарственной терапии, наличием коморбидности (например, сочетание с депрессией), экономическими соображениями, наличием времени у пациента и его взглядами, доступностью психиатрических и психотерапевтических ресурсов лечения, квалификацией и опытом клинициста.

Психодинамическая терапия часто используется в лечении пациентов с ТР. Однако существует лишь один опубликованный отчет о рандомизированном исследовании при ПР, демонстрирующий превосходство этого подхода, в то время как при ГТР психодинамическая терапия была менее эффективной, чем КПТ.

Для большинства других видов психотерапии не существует достаточных доказательств эффективности.

Медикаментозное лечение

Для лечения ТР могут использоваться препараты различных фармакологических групп.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

СИОЗС являются препаратами первого ряда для лечения ТР, ОКР и ПТСР. Все препараты этой группы оказались эффективными при одном или более ТР, за исключением специфической фобии.

Лечение СИОЗС обычно хорошо переносится, однако, такие симптомы, как беспокойство, нервозность, усиление тревоги, бессонница или головная боль в первые дни или недели терапии могут снижать комплаентность. Уменьшение стартовой дозы СИОЗС может уменьшить гиперстимуляцию. Другие побочные эффекты включают головную боль, усталость, головокружение, тошноту, анорексию или увеличение веса. При долгосрочном лечении сексуальная дисфункция (уменьшенное либидо, импотенция или нарушения эякуляции) могут стать проблемой; также наблюдался синдром отмены, особенно у пароксетина (Bandelow и др. 2002a; Price и др. 1996; Stahl и др. 1997).

Анксиолитический эффект может развиваться с задержкой в 2-4 недели (в некоторых случаях до 6 или 8 недель). Чтобы избежать гиперстимуляции и бессонницы препарат следует принимать утром или в полдень, за исключением пациентов, у которых такой режим терапии вызывает дневную сонливость.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина норадреналина (СИОЗСН)

Эффективность СИОЗСН венлафаксина и дулоксетина при определенных ТР была продемонстрирована в нескольких контролируемых исследованиях. В начале лечения побочные эффекты, такие как тошнота, беспокойство, бессонница или головная боль могут снижать комплаентность. Кроме того, возможны сексуальная дисфункция, синдром отмены и другие побочные эффекты. Терапия венлафаксином и дулоксетином может приводить к умеренному, но длительному повышению артериального давления. Развитие противотревожного эффекта бывает отставленным на 2-4 недели, а в некоторых случаях и более.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

Эффективность ТЦА в лечении ТР и ОКР хорошо доказана, главным образом, для имипрамина и клонипрамина. Однако ТЦА систематически не исследовались при СФ.

Комплаентность, особенно в начале лечения, может быть низкой из-за побочных эффектов, таких как первоначальное усиление тревоги, сухость во рту, амблиопия, постуральная гипотония, тахикардия, седация, сексуальная дисфункция, нарушение психомоторной сферы (ограничение возможности

управления автомобилем) и другие. Увеличение веса может быть проблемой при длительном лечении. Резкое прекращение терапии ТЦА может также вызывать синдром отмены, а фармакокинетические взаимодействия могут ограничить их использование у пациентов, получающих сопутствующее лечение. У пожилых пациентов следует мониторировать появление сердечно-сосудистых побочных эффектов. Применения ТЦА следует избегать у пациентов с суицидальным риском из-за их потенциальной кардио- и ЦНС-токсичности при передозировке (Nutt, 2005). Для ТЦА частота побочных эффектов выше, чем для более новых антидепрессантов, таких как СИОЗС или СИОЗСН. Поэтому новые антидепрессанты должны назначаться в качестве первого выбора до начала использования ТЦА.

Дозу следует титровать медленно до достижения уровня рекомендованной для лечения депрессии. Пациентам следует сообщать, что начало анксиолитического эффекта препарата может быть отсроченным на 2-4 недели (в некоторых случаях до 6 недель, а для ОКР – еще больше). В течение первых 2 недель побочные эффекты могут быть более выраженными. Кроме того, в течение первых дней лечения могут возникать нервозность или усиление симптомов тревоги.

Модулятор кальциевых каналов Прегабалин

Эффективность Прегабалина показана в исследованиях при ГТР и СФ. Анксиолитические эффекты препарата объясняют его мощным связыванием с α_2 - δ -субъединицей белка потенциал-зависимых кальциевых каналов в тканях центральной нервной системы (Bandelow и др., 2007c).

Основные побочные эффекты включают головокружение, седацию, сухость во рту, амблиопию, ослабление координации и торможение психомоторной и когнитивной сферы. В доклинических и клинических исследованиях не наблюдалось риска для формирования зависимости.

Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (ОИМАО) Моклобемид

Результаты исследований с ОИМАО моклобемидом являются неоднородными.

Хотя эффективность моклобемиды при СФ была продемонстрирована в двух плацебо-контролируемых исследованиях, в двух других – не было установлено различий с плацебо, а пятое исследование показало только незначительную эффективность.

При ПР моклобемид оказался неэффективным в двойном слепом исследовании, но в исследовании с активным препаратом сравнения продемонстрировал сопоставимую эффективность. Чтобы избежать гиперстимуляции и бессонницы, необходимо назначать препарат утром или в полдень.

Бензодиазепины

Эффективность бензодиазепинов при ТР показана во многих клинических контролируемых исследованиях. Анксиолитический эффект начинается в пределах 30-60 минут после перорального или парентерального применения. В отличие от антидепрессантов они не приводят к первоначальному усилению нервозности и в целом обладают хорошей переносимостью. Из-за угнетения ЦНС лечение бензодиазепинами может вызывать седацию, головокружение, удлинение време-

ни реакции и другие побочные эффекты. Могут быть затронуты когнитивные функции и способность управлять автомобилем. Эти эффекты усиливаются при одновременном употреблении алкоголя. После длительного лечения бензодиазепинами (например, свыше 2–8 месяцев) может сформироваться зависимость (Bradwejn, 1993; Livingston, 1994; Nelson и Chouinard, 1999; Rickels и др., 1990; Schweizer и др., 1990b; Shader и Greenblatt, 1993; Smith и Landry, 1990). Особенно это касается предрасположенных пациентов (Schweizer и др., 1998). Реакции отмены имеют пик тяжести на 2-й день для бензодиазепинов короткого действия, и на 4–7-й день для бензодиазепинов с длительным периодом полувыведения (Rickels и др., 1990). Этим определяется возможность развития длительных реакций отмены, которые неотличимы от симптоматики, наблюдавшейся у пациента до использования бензодиазепинов. Толерантность к анксиолитическому или другим эффектам по данным долгосрочных контролируемых исследований является редкостью (Nagy и др., 1989; Pollack и др., 1993; Rickels, 1982; Worthington и др., 1998).

Лечение бензодиазепинами бесспорно является безопасным и эффективным при краткосрочном использовании. Однако поддерживающая терапия требует оценки риска и пользы. Для пациентов с неэффективностью или непереносимостью других методов терапии длительное лечение бензодиазепинами может быть оправданным. Однако пациентам с анамнезом злоупотребления бензодиазепинами, алкоголем или с другими токсикоманиями и зависимостями эти препараты не должны назначаться, или эти пациенты должны находиться под постоянным наблюдением специализированных отделений. КПТ может облегчить отказ от бензодиазепинов (Otto и др., 1993; Spiegel, 1999).

Бензодиазепины могут также использоваться в комбинации с СИОЗС в течение первых недель до наступления улучшения настроения, чтобы ускорить проявление эффекта или подавить повышенную тревогу, которая иногда наблюдается в начале терапии СИОЗС (Goddard и др., 2001). У больных депрессией процент отказа от терапии был ниже, когда бензодиазепины добавлялись к лечению антидепрессантом (Furukawa и др., 2002).

Вообще, бензодиазепины следует использовать с регулярным режимом дозирования, а не по мере необходимости, *r.г.п.* (*pro re nata*). Только в ситуациях кратковременного стресса (например, путешествие самолетом или боязнь зубной боли), *r.г.п.* использование может быть оправдано.

Большое количество бензодиазепинов получили одобрение для лечения «тревожных состояний» или «тревожных расстройств» до появления классификации DSM-III. Однако в настоящем руководстве, рекомендации для бензодиазепинов ограничены диагнозами, определенными по DSM-или ICD.

Следует отметить, что бензодиазепины не эффективны при депрессиях или ОКР.

5-HT_{1A} – агонист буспирон

5-HT_{1A} – агонист (азапирон) буспирон может быть эффективным для лечения симптомов ГТР, как показано в некоторых контролируемых исследованиях. При других ТР, результаты исследований были главным образом отрицательными. Побочные эффекты включают головную боль, головокружение, дурноту, беспокойство, усталость, парестезии и другое.

Антигистаминные препараты

Антигистаминный препарат гидроксизин был эффективен при ГТР во многих ДСПК исследованиях. Из-за седативного эффекта антигистаминные препараты следует использовать, когда наблюдалась неэффективность или непереносимость других препаратов. Опыт длительного лечения недостаточен. Не обнаруживается антидепрессивного эффекта, а также эффективности при ПР, социальном тревожном расстройстве, ПТСР или ОКР. Побочные эффекты включают седацию, антихолинергические эффекты при использовании больших доз, нарушения зрения, спутанность сознания, бред и другие.

Атипичные антипсихотики

В 1970-х и 1980-х, ТР часто лечили типичными антипсихотическими средствами, такими как галоперидол, флуспирилен, флупентиксол, сульпирид, хлорпротиксен, мельперон и др. в более низких дозах, чем используются в лечении шизофрении. Однако исследования, выполненные с антипсихотиками в 1970-х и 1980-х у пациентов, страдающих «тревожными невротизмами», имели ряд методологических недостатков. Кроме того, вызывали беспокойство поздние побочные эффекты, развивающиеся в течение годовой терапии, которая, как правило, рекомендуется при ТР. В связи с этим, а также благодаря появлению других препаратов для лечения ТР, использование типичных антипсихотиков было прекращено.

Однако, согласно новым исследованиям, атипичный антипсихотик кветиапин оказался эффективным в виде монотерапии ГТР и может стать опцией для лечения ТР в будущем.

Во многих исследованиях атипичные антипсихотики использовались в качестве дополнительного лечения резистентных случаев ТР, ОКР и ПТСР.

Побочные эффекты атипичных антипсихотиков включают седацию, ортостатическую гипотонию, сексуальные дисфункции, метаболический синдром, экстрапирамидные эффекты и др.

Антиконвульсанты

Антиконвульсанты, включая карбамазепин, вальпроат, ламотриджин, топиромат и габапентин, показали эффективность в предварительных исследованиях и требуют дальнейшего изучения. Однако они не используются в обычной практике.

Адренергические бета-блокаторы

Бета-блокаторы использовались при лечении ТР, так как они могут влиять на автономные симптомы тревоги, такие как сердцебиение, тремор и т.д. Однако доступные двойные слепые исследования не подтвердили эффективность бета-блокаторов при каком-либо ТР. Кроме того, пациенты с ТР часто страдают от пониженного давления или постуральной гипотонии, и эти состояния могут усугубляться бета-блокаторами.

Пропранолол, как было показано, облегчал вегетативные симптомы тревоги, такие как тремор у музыкантов с тревогой исполнения (страх сцены), но это состояние отличается от СФ.

Гомеопатические и растительные препараты

В некоторых странах растительные препараты, такие как настойка St. John или Валерианы используются в лечении ТР. Достаточных доказательств эффек-

тивности для этих препаратов нет и, напротив, оценка эффективности в доступных исследованиях указывает на утяжеление симптоматики (Hidalgo и др., 2007).

Таким образом, нет никакого доказательства эффективности для лечения гомеопатическими препаратами ТР, ОКР или ПТСР. Начальное улучшение при приеме этих соединений может возникать из-за эффекта плацебо, спонтанной ремиссии или тенденции возврата к норме. Травяные и гомеопатические препараты иногда используются в надежде на улучшение за счет этих неспецифических эффектов и на минимизирование возможных нежелательных эффектов. Однако эффекты плацебо как правило, не длительны, а возобновление или усиление симптоматики может привести к потере доверия к врачу. Кроме того, эти препараты не подверглись полноценной оценке безопасности (например, настойка St. John может вызвать кожные реакции, а экстракт Кава-Кава был изъят с рынка из-за возможной гепатотоксичности). Описания клинических случаев указывают, что они могут взаимодействовать с анксиолитиками и другими препаратами. Предписание этих составов может привести к значительным затратам для системы здравоохранения.

Преимущества и недостатки противотревожных препаратов

Ни один из доступных медикаментозных методов лечения нельзя рассматривать как идеальный для любого пациента. В таблице 1 рассматриваются риск и польза имеющихся препаратов. Вариант лечения следует выбирать индивидуально. Кроме того, надо принимать во внимание затраты на лекарства, оценивая их преимущества и недостатки.

Специальные лечебные рекомендации для различных ТР

В таблице 2 даны рекомендации для медикаментозного лечения ТР и ОКР.

Эти рекомендации основаны на рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях и опубликованных в журналах экспертных оценках. Не все перечисленные препараты лицензированы по этим показаниям в каждой стране.

Таблица 1. Преимущества и недостатки противотревожных препаратов.

Препарат	Преимущества	Недостатки
СИОЗС	Нет зависимости. Достаточные доказательства по результатам клинических исследований для всех ТР. Относительно безопасны при передозировке	Отставленное время наступления эффекта 2–6 недель, начальная нервозность, тошнота, беспокойство, сексуальная дисфункция и другие побочные эффекты. Некоторый риск синдрома отмены
СИОЗСН	Нет зависимости. Достаточные доказательства по результатам клинических исследований. Относительно безопасны при передозировке	Отставленное время наступления эффекта 2–6 недель; тошнота, возможное увеличение артериального давления и другие побочные эффекты. Некоторый риск синдрома отмены
Прегабалин	Нет зависимости. Достаточные доказательства по результатам клинических исследований. Быстрое начало действия	Головокружение, седация и другие побочные эффекты
Кветиапин	Нет зависимости. Предварительные доказательства по результатам клинических исследований. Быстрое начало действия	Сонливость, увеличение массы тела и другие побочные эффекты
ТЦА	Нет зависимости. Достаточные доказательства по результатам клинических исследований (искл. СФ, ПТСР)	Отставленное время наступления эффекта 2–6 недель; антихолинергические эффекты, сердечно-сосудистые побочные эффекты, увеличение массы тела и другие побочные эффекты. Передозировка может быть летальной
Бензодиазепины	Быстрое начало действия. Достаточные доказательства по результатам клинических исследований. Относительно безопасны при передозировке	Возможна зависимость, седация, замедление времени реакции и другие побочные эффекты. Парадоксальные реакции у пожилых пациентов
Моклобемид	Нет зависимости. Незначительные побочные эффекты. Относительно безопасен при передозировке	Отставленное время наступления эффекта 2–6 недель, Неоднородные результаты исследования при СФ, недоказанная эффективность для других ТР
Бупиرون	Нет зависимости. Относительно безопасен при передозировке	Отставленное время наступления эффекта 2–6 недель, доказательства эффективности только для симптомов ГТР; дурнота, тошнота и другие побочные эффекты
Гидроксизин	Нет зависимости	Доказательства эффективности только для ГТР; седация и другие побочные эффекты; никакого опыта долгосрочного лечения

ТЦА – трициклические антидепрессанты; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина норадреналина; ГТР – генерализованное тревожное расстройство; ПР – паническое расстройство; СФ – социальная фобия.

Таблица 2. Рекомендации по медикаментозной терапии ТР и ОКР.

Категории Доказательности* основаны только на эффективности без учета других факторов (например, Побочные эффекты).

Диагноз	Лечение	Примеры	Категории Доказательности	Уровень Рекомендаций	Рекомендуемая суточная доза для взрослых
ПР и агорафобия					
СИОЗС, например		Циталопрам	A	1	20–60 мг
		Эсциталопрам	A	1	10–20 мг
		Флуоксетин	A	1	20–40 мг
		Флувоксамин	A	1	100–300 мг
		Пароксетин	A	1	20–60 мг
		Сертралин	A	1	50–150 мг

Диагноз	Лечение	Примеры	Категории Доказательности	Уровень Рекомендаций	Рекомендуемая суточная доза для взрослых
ИОЗСН		Венлафаксин	A	1	75-225 мг
ТЦА, например		Кломипрамин	A	2	75-250 мг
		Имипрамин	A	2	75-250 мг
Бензодиазепины, например		Алпрозалам	A	2	1.5-8 мг
		Клоназепам	A	2	1-4 мг
		Диазепам	A	2	5-20 мг
		Лоразепам	A	2	2-8 мг
Генерализованное тревожное расстройство					
СИОЗС, например		Эсциталопрам	A	1	10-20 мг
		Пароксетин	A	1	20-50 мг
		Сертралин	A	1	50-150 мг
ИОЗСН		Венлафаксин	A	1	75-225 мг
		Дулоксетин	A	1	60-120 мг
ТЦА		Имипрамин	A	2	75-200 мг
Модулятор кальциевых каналов		Прегабалин	A	1	150-600 мг
Атипичный антипсихотик		Кветиапин	A	1	50-300 мг
Бензодиазепины, например		Диазепам	A	2	5-15 мг
		Лоразепам	A	2	2-8 мг
Антигистамин		Гидроксизин	A	2	37.5-75 мг
Трициклический анксиолитик		Олипрамол	B	3	50-150 мг
Азапирон		Бупирон	D	5	15-60 мг
Социальное тревожное расстройство					
СИОЗС, например		Эсциталопрам	A	1	10-20 мг
		Пароксетин	A	1	20-50 мг
		Сертралин	A	1	50-150 мг
		Флувоксамин	A	1	100-300 мг
		Циталопрам	B	3	20-40 мг
		Флуоксетин	D	5	20-40 мг
СИОЗСН		Венлафаксин	A	1	75-225 мг
Бензодиазепины		Клоназепам	B	3	1.5-8 мг
Модулятор кальциевых каналов		Габапентин	B	3	600-3.600 мг
ОИМАО		Моклобемид	D	5	300-600 мг
ОКР					
СИОЗС, например		Эсциталопрам	A	1	10-20 мг
		Флуоксетин	A	1	40-60 мг
		Флувоксамин	A	1	100-300 мг
		Пароксетин	A	1	40-60 мг
		Сертралин	A	1	50-200 мг
		Циталопрам	B	3	20-60 мг
ТЦА		Кломипрамин	A	2	75-300 мг
НАССА		Миртазапин	B	3	30-60 мг
ПТСР					
СИОЗС		Флуоксетин	A	1	20-40 мг
		Сертралин	A	1	50-100 мг
		Пароксетин	A	1	20-40 мг
ИОЗСН		Венлафаксин	A	1	75-300 мг
ТЦА, например		Амитриптилин	B	3	75-200 мг
		Имипрамин	B	3	75-200 мг
НАССА		Миртазапин	B	3	30-60 мг
Атипичный антипсихотик		Рисперидон	B	3	0.5-6 мг
Атипичный антипсихотик		Оланзапин (адьювантная терапия)	B	3	2.5-20 мг
Антиконвульсант		Ламотриджин	B	3	25-500 мг
		Празозин (только для лечения ночных кошмаров)	B	3	1-10 мг

* Примечание: В настоящей таблице и далее использованы следующие Категории доказательности и Уровни рекомендаций:

***Категории доказательности**

A – Абсолютные доказательства, полученные в контролируемых исследованиях;

B – Ограниченные положительные доказательства, полученные из контролируемых исследований;

C1 – Доказательства из неконтролируемых исследований или описания клинических случаев/мнения экспертов;

C2 -Описание случаев;

C3 – Основаны на мнениях экспертов в соответствующей области или клиническом опыте;

D – Неоднородные результаты (положительные РКИ перевешиваются приблизительно равным количеством отрицательных исследований);

E – Отрицательные доказательства (большинство РКИ демонстрируют отсутствие превосходства по сравнению с плацебо);

F – Недостаточно доказательств (нет достаточно-го числа адекватных исследований, доказывающих эффективность или неэффективность препарата).

Уровни рекомендаций

1 – Категория А доказательства и хорошее соотношение риска – пользы

2 – Категория А доказательства и умеренное соотношение риска – пользы

3 – Категория доказательства В

4 – Категория доказательства С

5 – Категория доказательства D

Продолжение Рекомендаций будет опубликовано в следующем выпуске.
Полную библиографию см. на сайте журнала

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс			республика, край область		
город			улица		
дом №			корп.	кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н или по e-mail: 13oe@mail.ru					

