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 Forse on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-compulsive, Post-traumatic Stress Disorders.*

ПРАКТИКА

*Word 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 стрес- сового 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 (Ban- delow с соавт., 2002) было проведено множество новых рандомизированных контролируемых исследований анксиолитиков, продемонстрировав- ших их эффективность, в том числе и в качестве средств профилактики рецидивов.

Изложение адаптировано для российских врачей. В частности, сокращено описание методики выбора доказательных исследований, исключе- ны 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 современ- ные 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 обрат- ного 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 (кПT) и других вариан- тов 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, ког- нитивная 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 психи­ атрии. С ними связано значительное бремя расходов не только для пациента, но и для системы здравоохра­ нения в целом. Однако многие пациенты, которые мог­ ли бы получить помощь при обращении к врачу, оста­ ются без диагноза и лечения. Отчасти это происходит из­за недостаточной диагностики ТР специалистами, оказывющими первичную помощь. Кроме того, стиг­ матизация, все еще связанная с психическими рас­ стройствами, и недостаточная конфиденциальность при обращении к психиатрам, являются вероятными факторами, приводящими к недостаточной диагнос­ тике и, как следствие, неадекватному лечению.

# Методы

Настоящие рекомендации базируются на резуль­ татах контролируемых клинических исследований, удовлетворяющих требованиям доказательной ме­

дицины. Данные были получены при анализе опуб­ ликованных статей MEDLINE и Science Citation Index на вебсайте Науки (ISI) (до июня 2008). Также были проанализированы открытые исследования и исто­ рии болезни с целью сформировать рекомендации по лечению пациентов, для которых стандартная те­ рапия оказалась неэффективной. Последние сле­ дует интерпретировать с большой осторожностью из­за возможного влияния на результаты плацебо­ эффекта.

Условием включения лекарственных средств в эти рекомендации была их доказанная эффективность в двойных слепых плацебо­контролируемых исследо­ ваниях (ДСПК). Некоторые из препаратов, рекомен­ дуемых в этом руководстве, могли не получить (или еще не получили) одобрение для лечения ТР в каждой стране. Учитывая, что одобрение национальными Ре­ гуляторными Органами зависит от множества фак­ торов, это руководство основано исключительно на имеющихся доказательствах.

## Эпидемиология

ТР, ОКР и ПТСР являются наиболее распростра­ ненной психиатрической патологией (Kessler и др. 2005a, b) (рис. 1). По сравнению с данными 1990 и 1992 гг., распространенность ТР не изменялась в течение десятилетия, но частота обращения увели­ чилась (Kessler и др. 2005c). При этом, по данным эпидемиологических исследований разных стран, имеются различия в распространенности ТР (Bande­ low, 2003; Wittchen, Jacobi, 2005).

Средний возраст начала заболевания для специ­ фической фобии – 7 лет, для СФ – 13 лет, для ОКР – 19 лет, для ПТСР – 23 года, для панического расстройс­ тва (ПР) – 24 года, и 31 год – ГТР (Kessler и др. 2005a). ТР имеют тенденцию исчезать в возрасте после пяти­ десяти лет (Bandelow, 2003; Kessler и др. 2005a; Rubio и Lopez­Ibor, 2007a, b).

Пациенты с ТР – частые пользователи служб ско­ рой помощи (Klerman и др., 1991; Wang и др., 2005), они подвержены высокому риску суицидальных попы­ ток (Weissman и др., 1989) и риску злоупотребления лекарственными препаратами (Brady и Lydiard 1993).

номасляной кислоты, холецистокинина, глутамата или эндогенных опиоидных рецепторов или гипоталамо­ гипофизарно­надпочечниковой оси (Charney и Brem­ ner, 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, сле­ дует объяснить пациенту механизмы, лежащие в ос­ нове психической и соматической тревоги. Рекомен­ дуется использовать брошюры, которые описывают типичные признаки состояния пациента, варианты лечения и побочные эффекты препаратов. Компла­ ентность может быть улучшена, если преимущества и недостатки препаратов, такие как отсроченное на­ чало эффекта или возможные побочные действия, например нервозность в начале терапии СИОЗС, тщательно объяснены пациенту.

## Показания для лечения

Затраты, связанные с ТР, составляют приблизительно

одну треть от общих расходов на психические заболе­ вания (DuPont и др., 1996; Rice и Miller, 1998; Wittchen, 2002). В структуре первичной помощи ТР плохо диа­ гностируются (Sartorius и др., 1996) или распознаются только спустя годы после начала. Часто клиницисты оказываются не в состоянии использовать преиму­ щества 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 воздействии стресса, например, профес­ сионального напряжения и психотравмирующих пе­ реживаний. Вероятно, ТР расстройства развиваются в результате взаимодействия определенной нейро­ биологической уязвимости и факторов окружающей среды. Уязвимость может базироваться на генети­ ческих факторах, связанных с нейробиологической адаптацией центральной нервной системы. Нейроби­ ологические дисфункции, которые были обнаружены у пациентов с тревогой и ОКР, включают дисфункции серотонина, норадреналина, дофамина, гамма­ами­



Любое тревожное расстройство

Агорафобия без паники

ОКР

Паническое расстройство

ГТР ПТСР

Социальная фобия

Специфическая фобия

**Рис.1.** Тревожные расстройства, ОКР и ПТСР. Заболеваемость в течение жизни и на протяжении двенадцати месяцев. Данные из NCS-R. \*Kessler и др.

2005c; \*\* Kessler и др. 2005a.

В течение жизни За 12 месяцев

Лечение показано большинству пациентов, кото­ рые отвечают критериям ICD­10 или DSM­IV­TR для ТР или ОКР. План лечения основывается на предпочтени­ ях пациента, тяжести заболевания, коморбидности, сопутствующих медицинских заболеваниях, осложне­ ниях, таких как токсикомания или суицидальный риск, истории предыдущего лечения, аспектах стоимости и доступности разных вариантов терапии, таких как ме­ дикаментозное лечение, психотерапия и др.

## Продолжительность медикаментозного лечения

При ТР часто наблюдается периодическое нарас­ тание 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 умень­ шить риск рецидива.

## Дозировка

Рекомендуемые дозировки даны в Таблице 2. В исследованиях СИОЗС и СИОЗСН, приблизитель­ но, у 75 % пациентов наблюдался эффект начальной (низкой) дозировки препарата. Исключение состав­ ляли 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 пара­ доксальное усиление тревоги.

В частности, у пациентов с ПР наблюдается чувс­ твительность к серотонинергической стимуляции, что может вызвать усиление нервозности в начале тера­ пии и привести к отказу от лечения. Для ТЦА рекомен­ дуется начинать лечение с низкой дозы и увеличивать дозу каждые 3­5 дней. Доза антидепрессанта должна быть увеличена до уровня максимальной терапевти­ ческой, если превоначальное использование низких или средних дозировок оказалось неэффективным. Для ОКР рекомендованы дозы от средних до высоких. Несмотря на ограниченное число данных по дли­ тельной терапии, для профилактики рецидивов ре­ комендуется 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 вы­ сокими, насколько это необходимо.

У пациентов с печеночной патологией может пот­ ребоваться коррекция дозы или использование ле­ карств с преимущественно почечным клиренсом (на­ пример, 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 Гамиль­ тона (HAM­A) (Гамильтон, 1959) для ГТР, Шкала Лей­ бовица Социальной Фобии (LSAS; Liebowitz, 1987) для СФ, Йель­Браун Шкала Обсессии­Компульсии (YBOCS; Goodman и др., 1989a) для ОКР, Шкала кли­ нической диагностики ПТСР (CAPS; Blake и др., 1995) для ПТСР). Однако эти шкалы требуют больших затрат времени, поэтому в условиях загруженности клини­ ческой практики может быть достаточной глобальная оценка улучшения, например, по Шкале Глобального Клинического Впечатления (NIMH, 1976). В качестве альтернативы для экономии времени возможно ис­ пользование специальных шкал самооценки.

## Резистентность к терапии

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

## нефармакологическое лечение

Настоящие рекомендации фокусируются на пси­ хофаракотерапии, поэтому данные по эффективнос­ ти нефармакологических методов приводятся здесь в виде краткого анализа.

Все пациенты с ТР нуждаются в поддерживающих интервью и внимании к их эмоциональному состоя­ нию. «Психообразование» имеет первостепенное зна­ чение и включает информацию об этиологии и лече­ нии ТР, ОКР и ПТСР.

ПРАКТИКА

Многим пациентам могут потребоваться опре­ деленные психотерапевтические вмешательства. Эффективность психотерапевтических методов ле­ чения ТР столь же высока, как и медикаментозного лечения (Bandelow и др., 2007a). В лечении ТР пси­ хотерапевтические и фармакологические методы лечения должны считаться партнерскими, а не аль­ тернативными. Экспозиционная терапия (например постепенная экспозиция in vivo «погружение») и пре­ дотвращение реакции оказались весьма эффективны при специфической фобии, агорафобии, социальной фобии и ОКР. Эта методика основана на том, что па­ циента ставят в ситуацию, которой он боится (напри­

мер, использование общественного транспорта при

У значительного числа пациентов с ТР после пер­ вого стандартного курса терапии положительный эффект не достигается. Каких­либо универсальных критериев эффекта терапии не существует. Обычно используется порог уменьшения суммарного балла используемой рейтинговой шкалы (например, HAM­A) не менее 50 %, однако, это определение весьма про­ извольно и не отражает полностью клинической ре­ альности (Bandelow, 2006; Bandelow и др., 2006).

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

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

У некоторых пациентов с неэффективностью фар­ макотерапии присоединение когнитивной поведен­ ческой терапии оказывалось успешным.

агорафобии). Для симптомов, которые нельзя лечить экспозицией, таких как спонтанные панические ата­ ки, волнение или навязчивые мысли были предложе­ ны различные когнитивные стратегии.

Эффективность когнитивно­поведенческой тера­ пии (КПТ) была продемонстрирована во многих конт­ ролируемых исследованиях и суммирована в мета­ анализе 108 исследований (Norton и Price, 2007). Одна­ ко 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 ис­ тощению из­за неприятных переживаний во время сессий и связанной с этим тревогой. Наблюдалась также сверхзависимость от врача.

Как и медикаментозное лечение, психотерапия может оказаться недостаточно эффективной. Воз­ можны рецидивы или даже утяжеление симптомати­ ки. 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 пред­ почтением пациента, доступностью вариантов лече­ ния, побочными эффектами лекарственной терапии, наличием коморбидности (например, сочетание с де­ прессией), экономическими соображениями, наличи­ ем 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 ис­ следовании при ПР, демонстрирующий превосходство этого подхода, в то время как при ГТР психодинами­ ческая терапия была менее эффективной, чем КПТ.

Для большинства других видов психотерапии не су­ ществует 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, нервоз­ ность, усиление тревоги, бессонница или головная боль в первые дни или недели терапии могут снижать комплаентность. Уменьшение стартовой дозы СИОЗС

управления автомобилем) и другие. Увеличение веса может быть проблемой при длительном лече­ нии. 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 по­ явление сердечно­сосудистых побочных эффектов. Применения ТЦА следует избегать у пациентов с суицидальным риском из­за их потенциальной кар­ дио­ и ЦНС­токсичности при передозировке (Nutt, 2005). Для ТЦА частота побочных эффектов выше, чем для более новых антидепрессантов, таких как СИОЗС или СИОЗСН. Поэтому новые антидепрес­ санты должны назначаться в качестве первого выбо­ ра до начала использования ТЦА.

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

## Модулятор кальциевых каналов Прегабалин

может уменьшить гиперстимуляцию. Другие побочные

эффекты включают головную боль, усталость, голово­ кружение, 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 2­4 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 та­ кой режим терапии вызывает дневную сонливость.

## Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина норадреналина (СИОЗСн)

Эффективность СИОЗСН венлафаксина и дулок­ сетина при определенных ТР была продемонстриро­ вана в нескольких контролируемых исследованиях. В начале лечения побочные эффекты, такие как тошно­ та, беспокойство, бессонница или головная боль мо­ гут снижать комплаентность. Кроме того, возможны сексуальная дисфункция, синдром отмены и другие побочные эффекты. Терапия венлафаксином и дулок­ сетином может приводить к умеренному, но длитель­ ному 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 кло­ мипрамина. Однако ТЦА систематически не исследо­ вались при СФ.

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

Эффективность Прегабалина показана в иссле­ дованиях при ГТР и СФ. Анксиолитические эффекты препарата объясняют его мощным связыванием с  ­

­субъединицей белка потенциал­зависимых кальци­ евых каналов в тканях центральной нервной системы (Bandelow и др., 2007c).

2

Основные побочные эффекты включают голово­ кружение, седацию, сухость во рту, амблиопию, ос­ лабление координации и торможение психомоторной и когнитивной сферы. В доклинических и клинических исследованиях не наблюдалось риска для формиро­ вания зависимости.

## Обратимые ингибиторы моноаминооксидазы (ОИМаО) Моклобемид

Результаты исследований с ОИМАО моклобеми­ дом являются неоднородными.

Хотя эффективность моклобемида при СФ была продемонстрирована в двух плацебо­контролируемых 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 продемонстриро­ вал сопоставимую эффективность. Чтобы избежать гиперстимуляции и бессонницы, необходимо назна­ чать препарат утром или в полдень.

## Бензодиазепины

Эффективность бензодиазепинов при ТР показана во многих клинических контролируемых исследовани­ ях. Анксиолитический эффект начинается в пределах 30­60 минут после перорального или парентерально­ го применения. В отличие от антидепрессантов они не приводят к первоначальному усилению нервозности и в целом обладают хорошей переносимостью. Из­за угнетения ЦНС лечение бензодиазепинами может вы­ зывать седацию, головокружение, удлинение време­

ни реакции и другие побочные эффекты. Могут быть затронуты когнитивные функции и способность уп­ равлять автомобилем. Эти эффекты усиливаются при одновременном употреблении алкоголя. После дли­ тельного лечения бензодиазепинами (например, свы­ ше 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 2­й день для бензодиазепинов короткого действия, и на 4–7­й день для бензодиазепинов с длительным периодом полувыведения (Rickels и др., 1990). Этим определяется возможность развития длительных ре­ акций отмены, которые неотличимы от симптоматики, наблюдавшейся у пациента до использования бензо­ диазепинов. Толерантность к анксиолитическому или другим эффектам по данным долгосрочных контро­ лируемых 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 ис­ пользовании. Однако поддерживающая терапия тре­ бует оценки риска и пользы. Для пациентов с неэф­ фективностью или непереносимостью других методов терапии длительное лечение бензодиазепинами мо­ жет быть оправданным. Однако пациентам с анамне­ зом злоупотребления бензодиазепинами, алкоголем или с другими токсикоманиями и зависимостями эти препараты не должны назначаться, или эти пациен­ ты должны находиться под постоянным наблюдени­ ем специализированных отделений. КПТ может об­ легчить 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 тре­ вогу, которая иногда наблюдается в начале терапии СИОЗС (Goddard и др., 2001). У больных депрессией процент отказа от терапии был ниже, когда бензоди­ азепины добавлялись к лечению антидепрессантом (Furukawa и др., 2002).

Вообще, бензодиазепины следует использовать с регулярным режимом дозирования, а не по мере не­ обходимости, p.r.n. (pro re nata). Только в ситуациях кратковременного стресса (например, путешествие самолётом или боязнь зубной боли), p.r.n. использо­ вание может быть оправдано.

Большое количество бензодиазепинов получили одобрение для лечения «тревожных состояний» или

«тревожных рассторойств» до появления классифи­ кации DSM­III. Однако в настоящем руководстве, ре­ комендации для бензодиазепинов ограничены диаг­ нозами, определенными по DSM­или ICD.

Следует отметить, что бензодиазепины не эффек­ тивны при депрессиях или ОКР.

## 5-HT1A - агонист буспирон

5­HT1A – агонист (азапирон) буспирон может быть эффективным для лечения симптомов ГТР, как пока­ зано в некоторых контролируемых исследованиях. При других ТР, результаты исследований были глав­ ным образом отрицательными. Побочные эффекты включают головную боль, головокружение, дурноту, беспокойство, усталость, парестезии и другое.

## антигистаминные препараты

Антигистаминный препарат гидроксизин был эф­ фективен при ГТР во многих ДСПК исследованиях. Из­за седативного эффекта антигистаминные пре­ параты следует использовать, когда наблюдалась неэффективность или непереносимость других пре­ паратов. Опыт длительного лечения недостаточен. Не обнаруживается антидепрессивного эффекта, а также эффективности при ПР, социальном тревож­ ном расстройстве, ПТСР или ОКР. Побочные эффекты включают седацию, антихолинергические эффекты при использовании больших доз, нарушения зрения, спутанность сознания, бред и другие.

## атипичные антипсихотики

В 1970­х и 1980­х, ТР часто лечили типичными ан­ типсихотическими средствами, такими как галопери­ дол, флуспирилен, флупентиксол, сульпирид, хлор­ протиксен, мельперон и др. в более низких дозах, чем используются в лечении шизофрении. Однако иссле­ дования, выполненные с антипсихотиками в 1970­х и 1980­х у пациентов, страдающих «тревожными не­ врозами», имели ряд методологических недостатков. Кроме того, вызывали беспокойство поздние побоч­ ные эффекты, развивающиеся в течение годовой те­ рапии, которая, как правило, рекомендуется при ТР. В связи с этим, а также благодаря появлению других препаратов для лечения ТР, использование типичных антипсихотиков было прекращено.

ПРАКТИКА

Однако, согласно новым исследованиям, атипич­

ный антипсихотик кветиапин оказался эффективным в виде монотерапии ГТР и может стать опцией для лечения ТР в будущем.

Во многих исследованиях атипичные антипсихо­ тики использовались в качестве дополнительного ле­ чения резистентных случаев ТР, ОКР и ПТСР.

Побочные эффекты атипичных антипсихотиков включают седацию, ортостатическую гипотонию, сек­ суальные дисфункции, метаболический синдром, экс­ трапирамидные эффекты и др.

## антиконвульсанты

Антиконвульсанты, включая карбамазепин, валь­ проат, ламотриджин, топиромат и габапентин, пока­ зали эффективность в предварительных исследова­ ниях и требуют дальнейшего изучения. Однако они не используются в обычной практике.

## адренергические бета-блокаторы

Бета­блокаторы использовались при лечении ТР, так как они могут влиять на автономные симптомы тревоги, такие как сердцебиение, тремор и т.д. Одна­ ко доступные двойные слепые исследования не под­ твердили эффективность бета­блокаторов при каком­ либо ТР. Кроме того, пациенты с ТР часто страдают от пониженного давления или постуральной гипотонии, и эти состояния могут усугубляться бета­блокаторами.

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

## Гомеопатические

и растительные препараты

В некоторых странах растительные препараты, та­ кие как настойка St. John или Валерианы используют­ ся в лечении ТР. Достаточных доказательств эффек­

тивности для этих препаратов нет и, напротив, оценка эффективности в доступных исследованиях указыва­ ет на утяжеление симптоматики (Hidalgo и др., 2007). Таким образом, нет никакого доказательства эф­ фективности для лечения гомеопатическими препа­ ратами ТР, ОКР или ПТСР. Начальное улучшение при приеме этих соединений может возникать из­за эф­ фекта плацебо, спонтанной ремиссии или тенденции возврата к норме. Травяные и гомеопатические пре­ параты иногда используются в надежде на улучшение за счет этих неспецифических эффектов и на мини­ мизирование возможных нежелательных эффектов. Однако эффекты плацебо как правило, не длительны, а возобновление или усиление симптоматики мо­ жет 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 Кава­Кава был изъят с рынка из­за возможной гепатотоксичности). Описания клинических случаев указывают, что они могут взаимодействовать с анксиолитиками и дру­ гими препаратами. Предписание этих составов мо­ жет привести к значительным затратам для системы

здравоохранения.

**Таблица 1.** Преимущества и недостатки противотревожных препаратов.

## 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, оце­ нивая их преимущества и недостатки.

# Специальные лечебные рекомендации для различных ТР

В таблице 2 даны рекомендации для медикамен­ тозного лечения ТР и ОКР.

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

**Таблица 2.** Рекомендации по медикаментозной терапии ТР и ОкР.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Преимущества** | **Недостатки** |
| СИОЗС | нет зависимости. Достаточные доказательства по результатам клинических исследований для всех ТР. Относительно безопас- ны 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 результа- там 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 резуль- татам 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 ре- зультатам клинических исследований.  Относительно безопасны при передозировке | Возможна зависимость, седация, замедление времени реакции и другие побоч- ные эффекты. Парадоксальные реакции у пожилых пациентов |
| Моклобемид | нет зависимости. незначительные побочные эффекты. Отно- сительно безопасен при передозировке | Отставленное время наступления эффекта 2-6 недель, неоднородные результа- ты исследования при СФ, недоказанная эффективность для других ТР |
| Буспирон | нет зависимости. Относительно безопасен при передозиров- ке | Отставленное время наступления эффекта 2-6 недель, доказательства эф- фективности только для симптомов ГТР; дурнота, тошнота и другие побочные эффекты |
| Гидроксизин | нет зависимости | Доказательства эффективности только для ГТР; седация и другие побочные эф- фекты; 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. | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 |

ПРАКТИКА

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 | | Опипрамол | B | 3 | 50-150 мг |
| азапирон | | Буспирон | 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 |
| Парокситин | 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 (адъювантная терапия) | B | 3 | 2.5-20 мг |
| антиконвульсант  1-антагонист | | 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

**А** – Абсолютные доказательства, полученные в контролируемых исследованиях;

**В** – Ограниченные положительные доказатель­ ства, полученные из контролируемых исследований; **C1** – Доказательства из неконтролируемых ис­ следований или описания клинических случаев/мне­

ния экспертов;

**C2 -**Описание случаев;

**C3** – Основаны на мнениях экспертов в соответс­ твующей области или клиническом опыте;

**D –** Неоднородные результаты **(**положительные РКИ перевешиваются приблизительно равным коли­ чеством 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 A доказательства *и* хорошее соот­ ношение риска – пользы
2. – Категория A доказательства *и* умеренное со­ отношение риска – пользы
3. **–** Категория доказательства B
4. – Категория доказательства C
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*](mailto:13oe@mail.ru) | | | | | |