

Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства

Мосолов С.Н., Алфимов П.В.

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ: В настоящей публикации дано описание алгоритма биологической терапии генерализованного тревожного расстройства. Алгоритм представлен в виде схемы пошагового выбора терапевтических вмешательств, категории доказательности эффективности которых и уровень рекомендации оценивались в соответствии с принципами доказательной медицины. При составлении алгоритма использовались последние данные отечественной и зарубежной литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и современные клинические рекомендации международных экспертных групп. Алгоритм снабжен текстовыми пояснениями и пошаговыми комментариями. Приведен список используемых источников и рекомендуемой литературы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованное тревожное расстройство, алгоритм, фармакотерапия.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Категории доказательности

А. Доказательства получены на основе хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с воспроизводимыми результатами. Получено подтверждение в мета-анализах.

В. Доказательства получены на основе ограниченного числа РКИ с неоднородными результатами и (или) несовершенством методологии и (или) недостаточным количеством пациентов.

С. Доказательства получены преимущественно на основе открытых нерандомизированных исследований или на основе РКИ с противоречивыми результатами. Опубликованы сведения об успешном клиническом применении.

Д. Достоверных доказательств эффективности в настоящее время не получено. Рекомендации к применению основаны только на консенсусе экспертов.

Сокращения и условные обозначения

- АД – антидепрессанты
- ГТР – генерализованное тревожное расстройство
- ПАВ – психоактивные вещества
- РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
- ТЦА – трициклические антидепрессанты
- ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

Введение

Настоящая публикация представляет собой краткий обзор фармакотерапии ГТР с предложением соответствующего пошагового алгоритма. При его составлении использовались данные литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и клинические рекомендации международных экспертных групп (в частности, Всемирной федерации обществ

биологической психиатрии – WFSBP).

Общие замечания

Из всего спектра тревожных расстройств именно ГТР является наименее понятным для отечественных клиницистов. Это связано с тем, что симптоматика ГТР воспринимается прежде всего как синдром, который может развиваться в рамках различных нозологических координат: невротозов, психогенных реакций, декомпенсаций акцентуаций характера, психопатий тревожно-мнительного типа, аффективных психозов, невротоподобной шизофрении и т. д. Важность правильного установления диагноза ГТР и индивидуального решения вопроса о начале фармакотерапии подчеркивает высокая распространенность субклинических форм ГТР и высокая коморбидность с другими тревожными расстройствами, рекуррентной депрессией, злоупотреблением ПАВ, соматическими заболеваниями и другими патологическими нарушениями. Диагностические критерии ГТР в классификациях DSM-IV и МКБ-10 менее четкие, чем, например, у панического расстройства или ОКР, и скорее построены по принципу исключения. Тем не менее именно на эти критерии следует опираться при формализованной диагностике и подборе терапии, поскольку все приведенные ниже доказательства терапевтических вмешательств основаны на РКИ, в которых критерии отбора больных жестко определялись современными диагностическими операциональными критериями.

Симптоматика ГТР имеет черты диффузной (генерализованной) тревоги средней или слабой интенсивности, для которой характерно неопределенное беспокойство, постоянное во времени. В этом состоит его основное отличие от панического расстройства, при котором возникают пароксизмы тревожного аффекта чрезмерной интенсивности. Не менее сложно по современным диагностическим критериям различить ГТР и депрессию, особенно если у больного одновременно имеются симптомы дисфории и беспокойства. Единственным дифференцирующим критерием у таких больных часто является лишь длительность существования сим-

птоматики – 6 месяцев для ГТР и 2 недели для депрессивного эпизода. Развитие депрессии при ГТР по разным данным наблюдается у 50–80 % больных и значительно осложняет течение и прогноз заболевания как в социальном, так и в медицинском плане. Такие больные в 2 раза чаще обращаются к врачу, чаще госпитализируются, у них выше уровень суицидов, хуже эффективность терапии. Депрессия обычно развивается на фоне уже существующего ГТР и может либо полностью перекрывать его симптоматику, либо выступать в роли смешанного тревожно-депрессивного синдрома, в рамках которого бывает крайне затруднительно выделить ведущий аффект. Отсутствуют также четкие границы ГТР с тревожной депрессией, дистимией, неврастенией и личностными расстройствами с тревожными чертами. Более чем у половины больных ГТР развивается в детском и подростковом возрасте, хотя заболевание может манифестировать и после 30 лет. При этом первичная диагностика ГТР, как правило, задерживается на несколько лет. Больные долгое время безуспешно лечатся от бессонницы, головных болей напряжения, синдрома усталости, астении, вегетативных нарушений и т. д. Течение, как правило, носит хронический флюктуирующий характер с эксацербацией в стрессовые периоды жизни. Среди заболевших преобладают женщины (около 60–70 %), уровень социальной дезадаптации при ГТР сопоставим с таковым при рекуррентной депрессии.

Основная терапевтическая стратегия ГТР в настоящее время включает в себя комбинацию фармакотерапии и психотерапии. Методами, признанными эффективными в лечении ГТР, в настоящее время считаются антидепрессанты (СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА), бензодиазепиновые транквилизаторы, прегабалин, когнитивно-поведенческая терапия, различные методы релаксации (например, модификации аутотренинга). Эффективность когнитивно-поведенческой терапии показана как при краткосрочной терапии, так и при ее длительном проведении. Последний вариант является одним из наиболее мощных методов, препятствующих возникновению рецидивов тревожной симптоматики. Настоящий алгоритм касается только анализа фармакологических методов лечения. Помимо уровня доказательности эффективности вмешательства при выборе терапии следует также учитывать эффективность того или иного препарата в предшествующих обострениях, наличие коморбидных расстройств (прежде всего депрессии и злоупотребления ПАВ), соматическую патологию, вероятные лекарственные взаимодействия, возможность наступления беременности и другие индивидуальные факторы.

ГТР является хроническим заболеванием и требует долгосрочного лечения. У многих пациентов ГТР имеет флюктуирующее течение. Редукция тревожной симптоматики часто не означает наступления стойкой ремиссии и не всегда совпадает с исчезновением депрессивной симптоматики. На основании результатов нескольких РКИ, показавших эффективность противорецидивной фармакотерапии при ГТР, в настоящее время рекомендуется терапия продол-

жительностью не менее 12 месяцев. Эсциталопрам, пароксетин, венлафаксин, дулоксетин и прегабалин были существенно эффективнее при профилактике рецидивов по сравнению с плацебо. Бензодиазепины следует использовать для долгосрочного лечения только в случае, если все другие препараты или психотерапевтическое вмешательство не дали положительного результата.

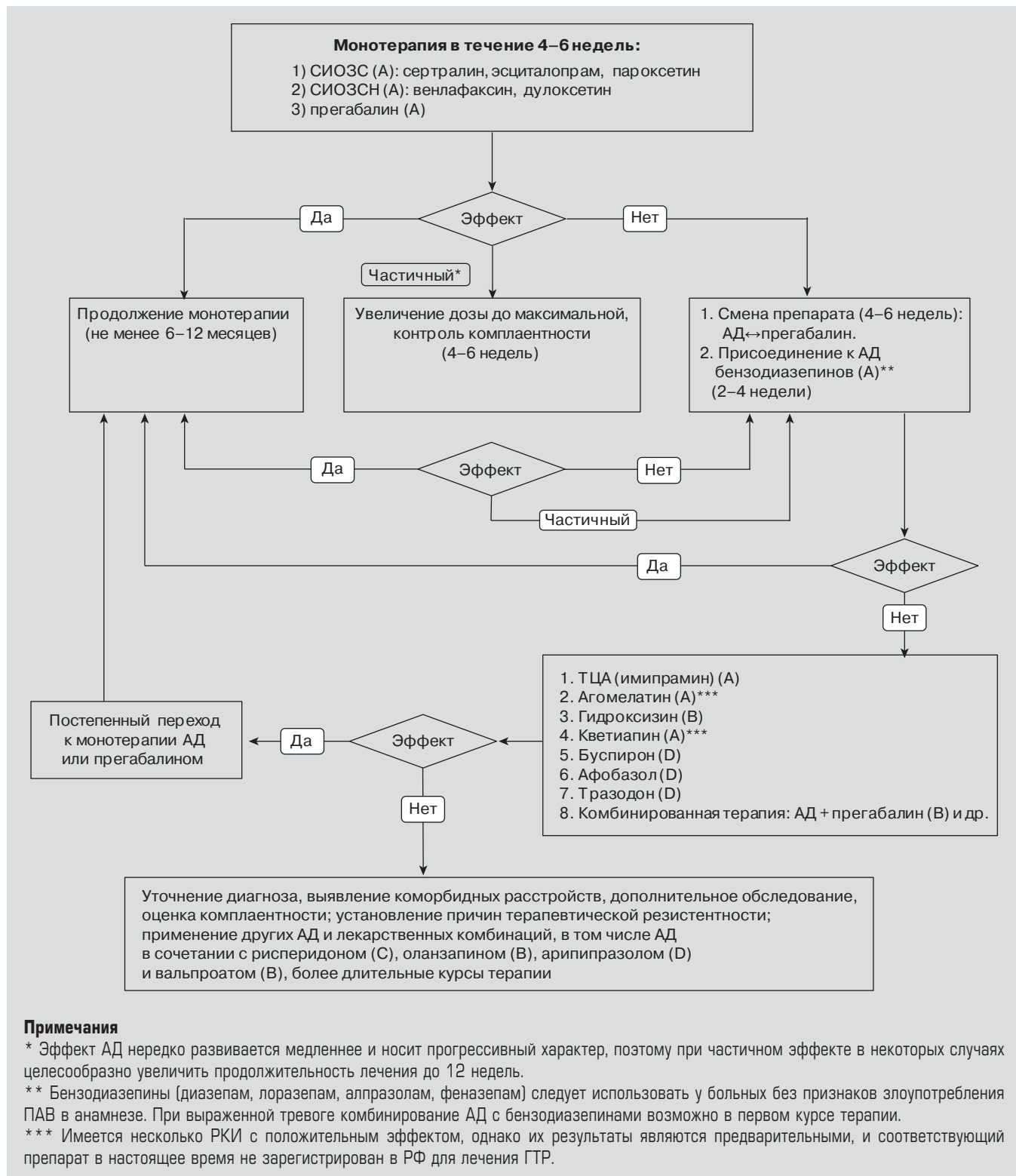
Алгоритм биологической терапии ГТР

После установления диагноза в качестве первого курса терапии в течение 4–6 недель обычно рекомендуют проводить монотерапию либо СИОЗС (сертралин, эсциталопрам, пароксетин), либо СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин), либо принимать прегабалин (см. рисунок).

Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства

СИОЗС и СИОЗСН являются препаратами первого выбора для лечения ГТР, независимо от наличия или отсутствия коморбидной депрессии. Среди СИОЗС убедительные данные, полученные на основании нескольких РКИ, имеются в отношении сертралина (50–200 мг/сут), эсциталопрама (10–20 мг/сут) и пароксетина (20–40 мг/сут). Монотерапия этими препаратами обычно начинается с минимальных дозировок и постепенно титруется до терапевтических. Анксиолитический эффект развивается индивидуально в течение 2–8 недель. В некоторых случаях при наличии частичного эффекта курс терапии целесообразно продолжить в течение 12 недель. В первые недели лечения необходимо тщательное наблюдение за состоянием больного, поскольку возможно временное усиление тревожной симптоматики, в том числе провокация суицидальных мыслей и тенденций при коморбидной депрессивной симптоматике, особенно у детей и подростков. Среди СИОЗСН убедительные данные имеются в отношении венлафаксина (75–225 мг/сут) и дулоксетина (60–120 мг/сут). Поскольку эти препараты обладают более широким механизмом действия и имеют несколько худшую по сравнению с СИОЗС переносимость, они обычно применяются при неэффективности СИОЗС. Также как и последние, они могут вызывать временное обострение тревоги в первые недели лечения.

Препаратом первой линии выбора при терапии ГТР является также прегабалин (150–600 мг/сут), действие которого по сравнению с антидепрессантами развивается уже на первой неделе терапии. При эффективности первого курса терапию этим же препаратом следует продолжить еще в течение 6–12 месяцев. Если при применении антидепрессантов наблюдается частичный эффект, то в некоторых случаях курс терапии необходимо продлить до 12 недель. Дело в том, что действие СИОЗС развивается посте-



ленно и эффективность может прогрессивно увеличиваться через 8–12 недель терапии.

При отсутствии эффекта следует рассмотреть вопрос смены препарата. Неэффективный антидепрессант обычно заменяют на прегабалин, а при неэффективности или непереносимости прегабалина переходят на терапию СИОЗС или СИОЗСН. При выраженной некупирующейся тревоге к терапии можно добавить бензодиазепины: диазепам (5–15 мг/сут), лоразепам (2–8 мг/сут), алпразолам (0,5–4 мг/сут),

феназепам (0,5–2 мг/сут). Обычно бензодиазепины временно (на 2–4 недели) присоединяют к антидепрессантам, чтобы облегчить состояние больного на инициальном этапе терапии. Вследствие возможности развития зависимости бензодиазепины не следует использовать для поддержания эффекта и у больных с признаками злоупотребления ПАВ в анамнезе. В случае достижения эффекта желательно постепенно перейти к монотерапии, которую необходимо продолжать в течение 6–12 месяцев. При неэффек-

тивности второго курса возможен переход к монотерапии новыми препаратами, в том числе имипрамином (100–200 мг/сут), агомелатином (25–50 мг/сут) или кветиапином (50–300 мг/сут). Нужно учитывать, что эти препараты пока не зарегистрированы для лечения ГТР. Другая опция у резистентных к терапии больных состоит в комбинировании различных антидепрессантов с прегабалином, при этом используются полные дозы препаратов. Небензодиазепиновые транквилизаторы – буспирон (15–60 мг/сут), гидроксизин (37,5–75 мг/сут), афобазол (30–60 мг/сут) или трициклический антидепрессант – тразодон (150 мг/сут) также могут рассматриваться в качестве дополнительной опции терапии. Обычно эти препараты присоединяют к недостаточно эффективной терапии антидепрессантами или при замене бензодиазепинов.

При достижении эффекта больного по возможности постепенно переводят на монотерапию, которую продолжают еще в течение 6–12 месяцев. В случае отсутствия эффекта необходимо прежде всего попытаться установить причины терапевтической резистентности: уточнить диагноз, исключить коморбидные расстройства, включая соматические заболевания (при их наличии необходимо наладить их адекватную терапию), проверить комплаентность больного, провести дополнительные обследования. В терапевтическом плане на этом этапе можно использовать другие лекарственные комбинации, в том числе антидепрессантов в сочетании с атипичными антипсихотиками (рисперидоном, оланзапином, арипипразолом) или вальпроатом натрия,

а также более длительные курсы терапии, включая небольшие дозы транквилизаторов. Сравнительные особенности клинического действия отдельных препаратов при ГТР, их преимущества и недостатки, а также предосторожности применения представлены в таблице.

Распространенные ошибки:

- монотерапия бензодиазепинами;
- применение бензодиазепинов более 1 месяца;
- позднее выявление и отсутствие адекватной терапии коморбидных психических и соматических расстройств;
 - отмена терапии антидепрессантами при усилении тревоги на инициальном этапе терапии;
 - преждевременная отмена эффективной терапии врачом или пациентом по причине недостаточной комплаентности;
 - отсутствие регулярного контроля за психическим (прежде всего скрининг развития депрессии и суицидальных мыслей) и соматическим (скрининг развития побочных эффектов терапии) состоянием больного;
- недостаточная длительность применения антидепрессантов и/или использование субоптимальных дозировок;
- отсутствие или неадекватная психотерапия и психообразование;
- применение седативных антипсихотиков или антидепрессантов;
- применение нескольких антидепрессантов, усиливающих серотонинергическую активность (высокая вероятность развития серотонинового синдрома).

Таблица. Особенности клинического эффекта различных препаратов при ГТР

Препараты	Бензодиазепины	Антидепрессанты	Прегабалин	Буспирон	Кветиапин	Гидроксизин	Агомелатин
Начало эффекта	1–3 дня	3–6 недель	5–7 дней	3 недели	1–3 дня	1–3 дня	1–2 недели
Психическая тревога	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++
Соматическая тревога	++++	+	+++	+	++	+	+++
Бессонница	++++	+	+++	+	++++	++++	+++
Депрессия	+	++++	++	+	++	+	+++
Особенности действия и предосторожности применения	Возможность развития зависимости, седации, тихифилаксии и синдрома отмены. Поведенческая токсичность. Длительность курса ограничена (2–4 недели). С осторожностью у больных с легочными заболеваниями	Возможность обострения тревоги в первые недели терапии. Синдром отмены при приеме пароксетина. Холинолитические и адренолитические побочные эффекты, синдром отмены при приеме имипрамина. Титрация дозы, тошнота, сексуальные дисфункции при СИОЗС. Колебания сосудистого тонуса и гепатотоксичность при СИОЗСН	Седация, головокружения, атаксия в первые дни применения, повышение веса, не метаболизируется в печени, редкие лекарственные взаимодействия	Тошнота, слабое анксиолитическое действие	Седация в первые недели применения	Седация, увеличение веса	Контроль трансаминаз

Список литературы

1. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
2. Барлоу Д. Клиническое руководство по психическим расстройствам. – СПб.: Питер, 2010.
3. Городничев А.В. Современные тенденции в терапии тревожных расстройств: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике), М., 2012. – С. 669–702.
4. Международная классификация болезней. Классификация психических и поведенческих расстройств. 10-й пересмотр. // ВОЗ. – СПб.: АДИС, 1994. – 303 с.
5. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов // Медицинское информационное агентство. – СПб.: 1995. – 566 с.
6. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: Бино, 2002. – 622 с.
7. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. – М.: Артинфо Паблшинг, 2007. – 63 с.
8. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
9. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России. – Изд. 2-е, испр. и перераб. / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
10. Тиганов А.С. Руководство по психиатрии: в 2 т. – М.: Медицина, 1999.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
12. Allgulander C., Bandelow B., Hollander E. et al. WCA-recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder // CNS Spectrums. – 2003. – Vol. 8. – P. 53–61.
13. Andrews G. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia // Aust NZ J Psychiatry. – 2003. – Vol. 37. – P. 641–656.
14. Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology // J Psychopharmacol. – 2014. – Vol. 28, No 5. – P. 403–439.
15. Baldwin D.S., Ajel K., Masdrakis V.G. et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2013. – Vol. 9. – P. 883–892.
16. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress // World J Biol Psychiatry. – 2008. – Vol. 9, No 4. – P. 248–312.
17. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders // Can J Psychiatry. – 2006. – Vol. 51. – P. 9–91.
18. Cassano G.B., Baldini Rossi N., Pini S. Psychopharmacology of anxiety disorders // Dialogues Clin Neurosci. – 2002. – Vol. 4, No 3. – P. 271–285.
19. Diagnostic and statistical manual of mental disorders – DSM-IV-TM. Forth edition. – Washington, D.C. American Psychiatric Association, 1994. – P. 886.
20. Gorman J.M. Treatment of generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2002. – Vol. 63 (suppl. 8). – P. 17–23.
21. Guaiana G., Barbui C., Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – No 12: CD006815.
22. Kendler K.S. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (parley) different environments – revisited // Brit J Psychiatry. – 1996. – Vol. 30 (Suppl.). – P. 68–75.
23. Kessler R.C., Keller M.B., Wittchen H.U. The epidemiology of generalized anxiety disorder // Psychiatr Clin North Am. – 2000. – No 24. – P. 19–24.
24. Kessler R.C., Andrade L.H., Bijl R.V. et al. The effects of comorbidity on the onset and persistence of generalized anxiety disorder in the ICPE surveys // International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Psychol Med. – 2002. – Vol. 32. – P. 1213–1225.
25. Koen N., Stein D.J. Pharmacotherapy of anxiety disorders: a critical review. // Dialogues Clin Neurosci. – 2011. – Vol. 13. – No 4. – P. 423–437.
26. Livingston M.G. Benzodiazepine dependence // Br J Hosp Med. – 1994. – Vol. 51. – P. 281–286.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Anxiety (amended): Management of Anxiety (Panic Disorder, with or without Agoraphobia, and Generalised Anxiety Disorder) in Adults in Primary, Secondary and Community Care. – London, 2007.
28. Nutt D., Ballenger J. Anxiety disorders. Generalized anxiety disorder, Obsessive-compulsive disorder and Post-traumatic stress disorder. – London, M. Dunitz. – 2003.
29. What is anxiety disorder? National Institute of Mental Health. www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders/index.shtml. Accessed July 1. 2014.

Algorithm for biological treatment of Generalized Anxiety Disorder

S. Mosolov, P. Alfimov

Moscow research Institute of psychiatry of the “Federal medical research center for psychiatry and addiction” Ministry of health of Russia

SUMMARY. This publication provides algorithm for biological treatment of Generalized Anxiety Disorder (GAD). Algorithm is presented in the form of schemes of step-by-step selection of therapeutic interventions depending on the degree of evidences of their effectiveness in randomized controlled studies. The treatment tolerability were assessed as well, and level of recommendation of the intervention was also indicated. Data from Russian and foreign literature (systematic reviews, meta-analyses) and contemporary clinical recommendations of international expert groups. Algorithm is provided with text explanations and step-by-step comments. The sources of the extent evidences and the literature recommended for additional information are also provided.

KEY WORDS: Generalized Anxiety Disorder, GAD algorithm, pharmacotherapy.

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru