

УДК 616.89-008.441.1-07-08

ХАУСТОВА Е.А., БЕЗШЕЙКО В.Г.

Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Резюме. Статья посвящена диагностике и лечению тревожных расстройств. Дана подробная характеристика групп лекарственных средств, применяемых при их лечении, обосновывается рациональный выбор препаратов в зависимости от вида тревожного расстройства.

Ключевые слова: тревожные расстройства, симптомы, лечение.

Тревога — это универсальная адаптационная реакция организма на стимулы, которые потенциально несут в себе угрозу или являются новыми для субъекта. Эта реакция предназначена для мобилизации основных резервов организма через активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси с целью наиболее быстрого реагирования на изменившиеся условия внешней среды и избегания опасности.

На сегодняшний день существует два основных подхода к объяснению понятия тревоги и его взаимосвязи со страхом, паникой и стрессом. С одной стороны, существует мнение, что тревога является выученной разновидностью страха на все угрожающие жизни стимулы [1], с другой — только на определенные стимулы, которые ассоциированы с наказанием и фрустрацией [2]. В зависимости от этих двух подходов была сформулирована гипотеза о двух вариантах тревоги. В первую очередь речь идет о тревожных переживаниях, которые характеризуются негативными ожиданиями по отношению к будущему и имеют выраженный когнитивный компонент, и активной тревоге, для которой характерно возникновение интенсивной немедленной реакции страха, паники с соответствующими соматическими проявлениями (учащенное сердцебиение и дыхание, усиленное потоотделение, усиленная перистальтика кишечника и пр.).

Тревога может быть как нормальной (физиологической), так и патологической реакцией организма на изменяющиеся условия внешней среды. В первом случае тревога является временным ощущением и зависит от продолжительности травмирующей ситуации. При этом интенсивность тревоги коррелирует с субъективной значимостью события (стимула). В отличие от физиологической патологическая тревога характеризуется беспочвенным беспокойством, которое может принимать вид чувства надвигающейся опасности, внутреннего напряжения, ожидания непредвиденных событий. В этом

случае возможно появление тревоги в ответ на стрессовые события, однако эта реакция гипертрофирована и дезадаптивна.

Для патологической тревоги также характерна соматизация аффекта в виде нарушения функции какой-либо системы организма, хронической слабости, болевых и необычных ощущений и других проявлений. Следует отметить, что существуют экспериментальные подтверждения воздействия длительных конфликтных ситуаций на формирование психосоматических заболеваний. В связи с этим ученые выделили в отдельную группу органические заболевания, в развитии которых первостепенную роль играют особенности психического реагирования на стрессогенные стимулы. К этим психосоматозам в первую очередь относят бронхиальную астму, ишемическую болезнь сердца, язвенную болезнь, неспецифический язвенный колит, гипертензию, нейродермит, склеродермию и псориаз.

Актуальности проблеме тревожных расстройств добавляет факт их высокой коморбидности с другими психическими и поведенческими расстройствами. В первую очередь речь идет о депрессии, которая в более чем половине случаев сопровождается патологической тревогой [3]. Так, в эпидемиологических исследованиях показано, что депрессия встречается у 55,6 % пациентов с паническим расстройством (ПР), у 62 % — с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и у 48 % — с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) [4]. При этом сочетанное возникновение депрессивного и тревожного расстройства приводит к более тяжелому течению болезни, резистентности к стандартному лечению и значительно увеличивает уровень суицидальности.

Эпидемиология. Среди всех психических расстройств тревожные расстройства являются наиболее часто встречаемыми. Большинство пациентов с этим диагнозом в большинстве случаев получает амбулаторную помощь и

значительно меньше внимания врачей, чем лица с более «тяжелыми» заболеваниями, такими как шизофрения или биполярное аффективное расстройство. Кроме того, большинство людей, страдающих тревожными расстройствами, вообще не обращаются за медицинской помощью, что не позволяет в полной мере увидеть реальную картину распространенности этого заболевания.

В медицинских эпидемиологических исследованиях принято использовать два основных показателя, характеризующих распространенность того или иного заболевания: распространенность на протяжении жизни (пожизненная) и на протяжении года (ежегодная). В первом случае рассчитывается процент людей, которые когда-либо на протяжении жизни имели изучаемое заболевание, во втором — доля людей, которые имели это заболевание на протяжении 12 месяцев до проведенного интервью. Иногда при использовании термина «ежегодная распространенность» слово «ежегодная» опускают.

Согласно данным исследования NCS-R (National Comorbidity Survey Replication), проведенного в США, годовая распространенность тревожных расстройств среди общей популяции составляет 18,1 %, а пожизненная — 28,2 %, что значительно больше, чем распространенность любого другого психического расстройства [5]. В другом масштабном исследовании показатель ежегодной распространенности этого заболевания был еще более внушительным и составил 25,5 % [6].

Если говорить об Украине, у нас, по данным исследований, годовая распространенность тревожных расстройств составляет около 4 %, а пожизненная — 6–8 %. При этом факторами риска по отношению к указанной группе расстройств являются женский пол, проживание в восточном регионе страны, работа на дому, а также то, что человек не состоит в браке [7, 8]. Такая огромная разница этих показателей в Украине и зарубежных странах может свидетельствовать как о культуральных особенностях украинцев, например обращении за помощью к специалистам, практикующим нетрадиционные методы лечения, так и о гиподиагностике тревожных расстройств.

В Украине среди мужчин наиболее распространено генерализованное тревожное, а среди женщин — паническое расстройство. Показатели пожизненной и годичной распространенности этих патологий составляют соответственно 1,32 и 0,68 % (ГТР у мужчин), и 2,91 и 1,94 % (ПР у женщин) [8]. Согласно мировой статистике, половое соотношение распространенности панического расстройства колеблется в пределах 2–4 больных женщин на 1 мужчину [9]. Интересно, что повышение активности такого фермента, как моноаминоксидаза А, в основном наблюдается у лиц женского пола, страдающих паническим расстройством. Это может объяснить повышенную частоту возникновения данного заболевания у женщин [10].

Пожизненная распространенность генерализованного тревожного расстройства в мире составляет от 4 до 10 %, а в Европе — около 8,5 % от общей популяции [11]. Следует отметить, что у женщин пик

распространенности этого расстройства наблюдается в 35-летнем, а у мужчин — в 45-летнем возрасте. В 90 % случаев ГТР является коморбидным состоянием, которое часто встречается вместе с другими аффективными расстройствами и алкогольной зависимостью [12]. В последнее время в связи с этими данными в научном медицинском сообществе часто возникают дискуссии по поводу того, является ли ГТР самостоятельной нозологической единицей.

По данным нескольких исследований, наиболее распространенной группой тревожных расстройств являются специфические фобии. Так, по данным исследования, проведенного R.C. Bland с соавторами (1988), пожизненная распространенность специфической фобии среди общей популяции составляет 7,2 % при общей распространенности тревожных расстройств 11,2 %. Согласно другим данным, эти показатели составляют 13,3 и 24,9 % [13, 14]. При этом наиболее часто встречаемыми фобиями являются зоофобии (среди женщин) и акрофобия (среди мужчин). Следует отметить, что пациенты с этими заболеваниями редко обращаются за профессиональной медицинской помощью ввиду того, что специфические фобии не ассоциированы со значительным ухудшением качества жизни, как, например, при генерализованном тревожном или паническом расстройстве.

Еще одним видом психического расстройства, который в последнее время демонстрирует тенденцию к увеличению частоты возникновения, является социальная фобия. Пожизненная распространенность этой фобии колеблется в пределах 0,5 % в странах Азиатского региона и 14,4 % во Франции [15, 16]. Такая высокая распространенность социальной фобии в Европе может быть связана как с культуральными особенностями, быстрым темпом развития компьютерных и кибертехнологий и, как следствие, уменьшением количества и интенсивности социальных контактов, так и с гипердиагностикой этого состояния среди врачей общей практики [16].

Данные эпидемиологических исследований по распространенности посттравматического стрессового расстройства свидетельствуют о величине этого показателя на уровне 1,0–1,3 % от общей популяции. Такая невысокая встречаемость данного заболевания отражает тот факт, что только у небольшой доли лиц, подвергшихся травмирующему событию, впоследствии развивается ПТСР. Наиболее часто это расстройство возникает после перенесенного сексуального и физического насилия (14 и 13 % соответственно), дорожно-транспортных происшествий (12 %), а также у мужчин, побывавших в зоне боевых действий (15 %) [17].

Этиология. На сегодняшний день существует несколько основных подходов к объяснению причин возникновения тревожных расстройств. Подходы можно условно разделить на три большие группы: психологические, нейробиологические и генетические теории формирования патологической тревоги.

В основе психоаналитического подхода лежат работы З. Фрейда о природе невротической тревоги, которая про-

тивопоставлялась реалистической. Под реалистической тревогой он рассматривал рациональную и понятную реакцию на опасность, которая выполняла адаптивную функцию. В то же время невротическая тревога возникает вследствие аккумуляции либидо, «не выпущенного» в виде сексуальной энергии во время оргазма, и приводит к нарушению адаптации. Также З. Фрейд предполагал, что невротическая тревога исходит из эго, являясь сигналом избегания либидозных потребностей. В этом случае индивид пытается избегать внутренних побуждений, как будто они являются внешними [1].

С точки зрения когнитивно-бихевиоральной терапии, патологическая тревога возникает вследствие дезадаптивных и дисфункциональных когний, которые либо присущи индивиду с рождения (согласно работам А. Эллиса), либо возникают в процессе развития (согласно теории А.Т. Бека). Наиболее частыми дезадаптивными убеждениями, способствующими возникновению тревожных расстройств, являются катастрофизация («это ужасно», «я этого не переживу») и увековечивание («так будет всегда»). Фундаментом теории когнитивной терапии является формула АВС, в которой А — активирующее событие, В — оценка, взгляды на это активирующее событие, С — следствие (эмоция либо поведение). Любое активирующее событие по своей сути эмоционально нейтрально, то либо иное значение ему придает индивид согласно своим убеждениям. В случае наличия у индивида дисфункциональных убеждений любое событие или стимул может рассматриваться как угрожающее жизни либо личной свободе, что запускает реакцию тревоги. Однако такая тревога не способствует адаптации и впоследствии приводит к еще более сильному закреплению дисфункциональных когний и тревоги.

В нейробиологическом субстрате тревожных расстройств основную роль играет нарушение функционирования гиппокампа и миндалины. Согласно данным нейровизуализационных методов исследования, у лиц с тревожными расстройствами наблюдается повышенная активация миндалины в ответ на угрожающие стимулы в сравнении с контролем [21]. Если говорить об гиппо-

кампе, то, как показывают исследования на животных, он участвует в формировании реакции страха и избегания опасности. В случае долговременной экспозиции экспериментального животного к угрожающим стимулам возникает уменьшение объема гиппокампа и изменение поведения в сторону избегания любых новых неугрожающих стимулов [22].

В настоящее время существует несколько основных моделей формирования патологической тревоги. Одной из наиболее влиятельных теорий в научном мире является модель J.A. Gray. Согласно ей нейрональные структуры, такие как гиппокамп, миндалина и префронтальная кора, объединены в три функциональные системы: поведенческую активационную систему (Behavior Activation System, BAS), поведенческую угнетающую систему (Behavior Inhibition System, BIS) и систему борьбы или бегства (Fight Flight System, FFS) [23, 24].

BAS мотивирует поведение, направленное на приближение к объекту, включая социальное взаимодействие и ощущение позитивных эмоций. BAS также связана с субъективными ощущениями уверенности, наслаждения и гнева, а также с системой вознаграждения, задействованной в формировании аддиктивного поведения [24, 25].

Система BIS ответственна за избегающее поведение, в том числе избегание социальных контактов и боли. Она также ориентирована на ответ угрожающим сигналам и угнетение поведения в присутствии незнакомых стимулов и в ситуациях, которые не приводят к получению вознаграждения и не являются карающими. На нейробиологическом уровне в системе BIS задействованы серотонинергические и норадренергические пути. По своей сути BIS и BAS являются отдельными антагонистическими системами [24, 25].

Исследования по изучению взаимодействий между BIS, BAS, эмоциональным опытом и личностными чертами демонстрируют, что высокий уровень активности BAS прямо коррелирует с высокими показателями экстравертированности, умением социального взаимодействия и поведением, направленным на поиск позитивных эмоций. Кроме того, BAS также ассоциирована с высоким уровнем осознания эмоциональных переживаний. В то

Таблица 1. Наиболее распространенные дисфункциональные убеждения, которые могут привести к развитию тревожных и депрессивных расстройств (модиф. А.Т. Бек, Р.Е. Macmullin) [19, 20]

Сверхобобщение	Общие выводы на основе единичных данных, без анализа всей информации о факте, событии или явлении
Персонализация	Безосновательное отнесение всех событий на свой счет
Выборочное абстрагирование	Построение заключений из одного фрагмента ситуации, без предшествующего разбора всей картины
Абсолютизм	Мышление крайностями: все или ничего, хороший или плохой
Перфекционизм	Подбор для себя или других высших теоретически возможных стандартов
Поиск виновного	Поиск того, кого можно обвинить в неудачах (себя или других)
Неэкономичные рассуждения	Преимущественное использование сложных объяснений определенных событий, когда существуют простые причинно-следственные связи
Увековечивание	Превращение кратковременных явлений, событий, эмоциональных переживаний в долговременные
Катастрофизация	Превращение любого, даже малозначимого события в катастрофу

Таблица 2. Классификация тревожных расстройств согласно МКБ-10 [26]

F40	Фобические тревожные расстройства
F40.0	Агорафобия
F40.00	Без панического расстройства
F40.01	С паническим расстройством
F40.1	Социальная фобия
F40.2	Специфические фобии
F41	Другие тревожные расстройства
F41.0	Паническое расстройство
F41.1	Генерализованное тревожное расстройство
F41.2	Смешанное тревожное и депрессивное расстройство
F41.3	Другие смешанные тревожные расстройства
F42	Обсессивно-компульсивное расстройство
F42.0	С преимуществом обсессивных мыслей и размышлений
F42.1	С преимуществом компульсивных действий
F42.2	Смешанные обсессивные мысли и компульсивные действия
F43	Реакция на тяжелый стресс и расстройство адаптации
F43.0	Острая реакция на стресс
F43.1	Посттравматическое стрессовое расстройство
F43.2	Расстройство адаптации

же время BIS показывает сильную корреляцию с чертами невротизма, негативным аффектом и показателями тревоги [22].

По мнению J.A. Gray, главную роль в развитии тревожных и депрессивных расстройств играет элевация активности BIS и снижение активности BAS. Это приводит к повышению негативного аффекта, возникновению постоянного напряжения и тревоги, психомоторной ажитации, недостаточной мотивации к совершению социальных взаимодействий, высокой потребности в вознаграждении, но вместе с тем к преследованию кратковременных целей и пренебрежению значением своих действий в отдаленной перспективе [22].

Классификация и диагностика. На сегодняшний день существуют два основных подхода к классификации психических и поведенческих расстройств, которые отображены в DSM-IV и МКБ-10. Что касается тревожных расстройств, то тут серьезных отличий в критериях для постановки диагноза между этими классификациями не существует.

Для всех тревожных состояний характерны как общие тревожные симптомы, так и специфические. Вегетативные симптомы, преимущественно связанные с повышением симпатического тонуса, рассматриваются среди общих тревожных симптомов. Специфические

симптомы тревоги, касающиеся типа формирования и течения тревоги, определяют конкретный тип тревожного расстройства.

Согласно МКБ-10, выделяют следующие типы тревожных расстройств.

Фобические (агорафобия, специфические и социальные фобии), при которых тревога связана с определенными ситуациями или предметами, которых пациент старается избегать.

Другие тревожные состояния (паническое, генерализованное, смешанное тревожно-депрессивное расстройство). Наиболее часто в клинической практике встречается постоянная тревога, которая квалифицируется как генерализованное тревожное расстройство. Оно формируется вне зависимости от конкретного жизненного события. Его основное проявление — это неоправданное беспокойство по самым различным поводам, которое пациент не в состоянии сдерживать. Общие психические и соматические симптомы тревоги наблюдаются ежедневно в течение 6 и более месяцев.

Паническое расстройство в настоящее время является достаточно изученной в мировой психиатрии и пока относительно мало используемой диагностической категорией. До 1980 г. паническое и генерализованное тревожное расстройство рассматривалось как единое заболевание, называемое «неврозом тревоги». Выделение DSM-III панического расстройства в отдельную диагностическую категорию обусловлено рядом причин, а именно: повторяемостью приступов тревоги (паники); появлением тревоги ожидания в межприступном периоде и частым развитием агорафобии; повышенным наследственно-генетическим риском развития этого заболевания; выраженной связью с депрессией и алкоголизмом; частым наличием пролапса митрального клапана; провокацией приступов паники лактатом натрия и углекислым газом; высокой эффективностью антидепрессантов по сравнению с другими препаратами и психотерапией.

Обсессивно-компульсивные расстройства (старое название — невроз навязчивых состояний). Включают навязчивый (обсессивный) и вынужденный (компульсивный) компонент. Клинически проявляются в виде назойливых повторяющихся мыслей, которые больной сам не в состоянии подавить, и повторных стереотипных действий, выполняемых в ответ на навязчивую идею.

Нарушение адаптации и реакции на тяжелый стресс. Это чрезмерная болезненная реакция на какое-либо жизненное событие, проявляющаяся в виде субъективного страдания и эмоционального расстройства, которые нарушают социальную адаптацию. Симптоматика начинается обычно в течение месяца после стрессового события или изменения в жизни и длится не более 6 месяцев.

Клинически патологическая тревога имеет конкретные проявления в виде психических, поведенческих и соматических (вегетативных) нарушений. К психическим и поведенческим симптомам тревоги относят: беспокойство по мелочам, ощущение напряженности

и скованности, неспособность расслабиться, раздражительность и нетерпеливость, ощущение взвинченности и пребывание на грани срыва, невозможность сконцентрироваться, ухудшение памяти, трудности засыпания и нарушения ночного сна, быструю утомляемость, страхи. Больные с тревожными расстройствами часто жалуются на подавленное настроение, но на вопрос, как это состояние влияет на их повседневную жизнь, отвечают, что стали более раздражительными, беспокойными или даже чрезмерно активными. Обычно такие больные крайне неусидчивы и для самоуспокоения должны постоянно что-то делать.

Соматические проявления тревоги широко представлены, имеют витальную значимость для больного и проявляются в виде вегетативной полиморфной гиперактивации и моторных нарушений. Обязательной особенностью соматических проявлений тревоги является их полисистемный характер.

Заинтересованность различных систем организма обусловлена вегетативной дисрегуляцией с последующим нарушением адаптации к условиям внешней среды и формированием психовегетативного синдрома [27, 28]. Среди соматических проявлений тревоги выделяют:

— сердечно-сосудистые: учащенное сердцебиение, тахикардию, экстрасистолию, неприятные ощущения или боли в груди, колебания артериального давления, предобморочные состояния, приливы жара или холода, потливость, холодные и влажные ладони;

— дыхательные: ощущение кома в горле или непрохождения воздуха, чувство нехватки воздуха, одышку, неравномерность дыхания, неудовлетворенность вдохом;

— неврологические: головокружение, головные боли, предобморочное состояние, тремор, мышечные подергивания, вздрагивания, парестезии, напряжение и боль в мышцах, нарушения сна;

— желудочно-кишечные: тошноту, сухость во рту, диспепсию, понос или запоры, боли в животе, метеоризм, нарушения аппетита;

— мочеполовые: учащенное мочеиспускание, снижение либидо, импотенция;

— терморегуляторные: беспричинные субфебрилитеты и ознобы.

Фармакотерапия. В терапии тревожных расстройств может использоваться целый ряд медицинских препаратов, многие из которых стали доступны в последние три десятилетия. Данные, полученные в ходе проведения контролируемых рандомизированных исследований и контент-анализов, внесли серьезный вклад в понимание клинических особенностей применения и профиля безопасности практически всех известных препаратов, используемых в этой сфере.

Лечение тревожных расстройств принято разделять на несколько этапов: терапию острой фазы, стабилизацию, поддерживающую и профилактическую терапию. Основной задачей на первом этапе является достижение быстрого контроля над возникшими симптомами тревожного расстройства. Следующая фаза характеризуется достижением достаточных и продолжительных изменений в состоянии пациента для создания благоприятных условий

для выздоровления, а также предупреждения возможных осложнений. На этом этапе происходит коррекция дозы препарата, например уменьшение дозы при появлении нежелательных побочных эффектов или увеличение при появлении субсиндромальных симптомов. Лечение в фазе поддерживающей терапии направлено на полное восстановление психологического, социального и трудового функционирования, поддержание стабильного эмоционального состояния и предотвращение рецидива. На этом этапе обычно отпадает необходимость в приеме препаратов дополнительной терапии и происходит постепенное снижение дозы. Лечение в последней фазе профилактической терапии направлено на предотвращение рецидива.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Согласно современным руководствам, эта группа препаратов может использоваться при лечении всех видов тревожных расстройств. Так, если говорить о паническом расстройстве, приблизительно 60 % пациентов, принимающих эти препараты, избавляются от панических атак после непродолжительного курса лечения. В одном из контролируемых рандомизированных исследований, в которых проводилось изучение эффективности циталопрама при паническом расстройстве, было продемонстрировано, что 8-недельный курс приема этого препарата в дозе 10–15 мг/сут по действенности не отличался от плацебо. Однако использование этого препарата в более высоких дозах было ассоциировано со значительной редукцией частоты возникновения панических атак, а также других симптомов данного тревожного расстройства. Такие же результаты были получены относительно длительного приема циталопрама [29, 30]. Эффективность этого препарата при других тревожных расстройствах не доказана, поскольку на сегодняшний день исследований, направленных на ее изучение, не опубликовано.

Флуоксетин является широко применяемым препаратом из группы СИОЗС, эффективность которого доказана как при депрессивных, так и при тревожных расстройствах. В клиническом испытании по изучению его действенности в терапии острой фазы панического расстройства было показано, что прием флуоксетина в суточной дозе 10 или 20 мг на протяжении 10 недель ассоциирован со значительным снижением частоты возникновения панических атак, симптомов фобии и улучшением социального и трудового функционирования. Эти изменения прямо коррелировали с дозой препарата. Однако следует отметить, что редукция симптомов панических атак в группе флуоксетина 10 мг/сут, хоть и была статистически значимой, но не отличалась от плацебо [31]. Что касается эффективности этого препарата при социальной и специфических фобиях, то существуют данные лишь по его использованию у детей с элективным мутизмом (избирательным отказом от коммуникативных взаимодействий), при котором действенность флуоксетина была сопоставима с плацебо [32]. Также существует мало данных по использованию этого препарата при генерализованном тревожном расстройстве. Следует особо отметить одно из исследований

по эффективности флуоксетина при ПТСР. В нем принимали участие 64 пациента с симптомами этого расстройства, из которых 31 обследуемый был участником боевых действий. После 5-недельного курса лечения флуоксетином в дозе 60 мг/сут отмечалась значительная редукция симптомов данного расстройства, за исключением гиперактивности и враждебности. При этом наибольшие улучшения наблюдались у пациентов, не принимавших участие в боевых действиях [33].

Эффективность применения флувоксамина изучалась в нескольких контролируемых рандомизированных исследованиях. В одном из них, в котором принимали участие пациенты с паническим расстройством, проводилось сравнение терапии флувоксамин и кломипрамином. В конце исследовательского периода полностью избавились от панических атак 15 из 26 обследуемых из группы кломипрамина и 14 из 24 — из группы флувоксамина [34]. В другом клиническом испытании сравнение с мапротилином показало отсутствие панических атак у 50 % пациентов из группы флувоксамина и только у примерно 20 % лиц, принимавших мапротилин [35]. При этом флувоксамин во всех исследованиях снижал симптомы панического расстройства в большей степени, чем плацебо. Согласно данным небольшого открытого клинического испытания, этот препарат также эффективен в снижении симптомов тревоги и депрессии у лиц с генерализованным тревожным расстройством с коморбидным депрессивным эпизодом, однако этих данных недостаточно для точной оценки действенности флувоксамина у лиц с ГТР [36].

Сертралин является еще одним часто применяемым препаратом в лечении тревожных расстройств, таких как социальная фобия, обсессивно-компульсивное и посттравматическое стрессовое расстройство. Так, в крупном плацебо-контролируемом клиническом испытании было продемонстрировано, что терапия сертралином в дозе 50–200 мг/сут способствовала значительной редукции тревоги при социальных контактах и фобического избегания коммуникативных социальных взаимодействий у пациентов с социальной фобией. При этом клинического ответа достигли 52 % обследуемых из группы сертралина и 29 % — из группы плацебо [37]. 12-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по эффективности сертралина у лиц с ПТСР показало значительно большую действенность этого препарата в сравнении с плацебо, оцененную с помощью шкалы CAPS-2 (Clinician-Administered PTSD Scale), а также CGI-S (Clinical Global Impression — Severity of Illness) и CGI-I (Clinical Global Impression — Global improvement) [38].

Бензодиазепины. В течение длительного времени препаратами так называемого первого выбора при разрывном тревожном расстройстве были анксиолитики бензодиазепинового ряда. Бензодиазепины до сих пор являются лучшим методом кратковременной терапии тревоги. Высокая противотревожная активность транквилизаторов бензодиазепинового ряда основана на их механизме действия. Большинство этих средств

формируют необратимую связь своих молекул с ГАМК-бензодиазепиновым рецептором. Однако из-за жесткого влияния на мембранно-рецепторный комплекс бензодиазепины вызывают выраженные побочные эффекты, связанные с избыточным торможением проведения нервных импульсов.

Бензодиазепины следует назначать короткими курсами (2–4 недели) для купирования тревоги; при более длительном использовании и злоупотреблении весьма вероятно развитие бензодиазепиновой зависимости и формирование синдрома отмены. Поскольку эти побочные эффекты существенным образом зависят от дозы и длительности приема, в последнее время наметилась отчетливая тенденция к использованию низких дозировок и коротких курсов терапии, которые обычно не превышают четырех недель. Через некоторое время после прекращения приема препаратов у пациентов могут появляться тревожность, депрессия, бессонница, тошнота, снижение аппетита, тремор, огушенность, фото- и фонофобии, зрительные галлюцинации, эпилептические припадки. В таких случаях бензодиазепины необходимо отменять постепенно, с использованием психологической поддержки.

Данные, полученные в ходе исследований, доказывают эффективность этой группы препаратов в лечении практически всех групп тревожных расстройств. Так, использование алпразолама в дозе 6–10 мг/сут на протяжении 8 недель способствовало исчезновению панических атак у 55 % пациентов с паническим расстройством. В этом же исследовании данный показатель для группы плацебо составил 32 %. Следует отметить, что алпразолам был особенно эффективен в редукции такого симптома, как антиципаторная тревога и связанное с ней нарушение трудового и социального функционирования [39]. Еще в одном клиническом испытании алпразолам оказался более эффективным в терапии панического расстройства, чем любой другой анксиолитик бензодиазепинового ряда. В частности, это касается снижения частоты возникновения панических атак, улучшения по шкале тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale) и увеличения доли пациентов, полностью избавившихся от панических атак [40].

Эффективность этой группы препаратов изучалась также в отношении социальной фобии. Так, в рамках кратковременного плацебо-контролируемого клинического испытания проводилась оценка действенности алпразолама у пациентов с указанным расстройством, которая показала только умеренный клинический ответ на проводимую терапию. В группе алпразолама и плацебо этот показатель составил 38 и 20 % соответственно [41]. В другом исследовании, в котором изучалась эффективность другого препарата из группы бензодиазепинов — клоназепама, согласно данным шкалы CGI, после 10-недельного курса лечения показатель клинического ответа на проводимую терапию в экспериментальной группе составил 78 %, а в контроле — 20 % [42].

Что касается ГТР, бензодиазепины являются эффективным видом терапии этого расстройства, с их помощью можно достичь быстрого клинического ответа,

однако они обладают целым рядом побочных эффектов, таких как выраженная седация, нарушения памяти, психомоторные нарушения. Также их прием ассоциирован с возрастанием частоты дорожно-транспортных происшествий, что ограничивает их прием водителями автотранспортных средств.

Согласно данным современных руководств, бензодиазепины следует применять у пациентов, не ответивших на лечение другими препаратами. Кроме того, эта группа лекарственных средств не рекомендуется к приему пациентами с коморбидной алкогольной зависимостью.

Антагонисты серотониновых рецепторов и ингибиторы обратного захвата серотонина. Одним из представителей препаратов этой группы, который используется в лечении тревожных расстройств, является тразодон (Триттико). В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании была показана эффективность и хорошая переносимость тразодона при ГТР. В этом испытании эффективность данного препарата сравнивалась с таковой при применении имипрамина гидрохлорида и диазепама. После 8-недельного курса лечения умеренное или существенное улучшение своего состояния отметили 73 % пациентов из группы имипрамина, 69 % — из группы тразодона, 66 % — из группы диазепама и только 47 % принимавших плацебо. При этом тразодон обладал значительно лучшей переносимостью в сравнении с другими препаратами [43].

Также существуют данные об эффективности этого препарата в отношении терапии ПТСР. Среди пациентов с ПТСР, прошедших лечение тразодоном, наблюдалось среднее снижение показателей по шкале CAPS-2 на 11 баллов, а по шкале DTS (Davidson Trauma Scale) — на 14 баллов. Согласно CGI, у 2/3 пациентов наблюдалось существенное улучшение состояния. При этом исследователи отметили, что тразодон эффективен в редукции всех трех кластеров симптомов ПТСР [44].

Тразодон — один из наиболее назначаемых антидепрессантов в Европе, он является препаратом выбора в устранении нарушений сна, которые часто встречаются при ПТСР.

Эффективность тразодона основывается на сильном антагонизме с 5-НТ₂-рецепторами и более слабом торможении обратного захвата серотонина. Блокада 5-НТ₂-рецепторов приводит к усилению антидепрессивного эффекта серотонина посредством воздействия на 5-НТ_{1А}-рецепторы и предотвращает развитие других побочных эффектов, таких как бессонница, сексуальные нарушения и ажитация, которые обусловлены стимуляцией серотонинергических 5-НТ₂-рецепторов. В клинических исследованиях доказано анксиолитическое действие тразодона при депрессии, деменции и болезни Паркинсона.

Согласно данным, полученным в ходе проведения клинических испытаний, рекомендуется начинать лечение тразодоном с низкой дозы — 50 мг на протяжении не менее трех дней, затем 3 дня по 100 мг и 150 мг в последующие три дня. Рекомендуемая суточная доза — 150–300 мг в день, в условиях стационара — 600 мг.

Агомелатин. Агомелатин — первый антидепрессант, обладающий антагонистическим воздействием не только

на 5-НТ₂С-рецепторы, которые связаны с тревогой и депрессией, но и на МТ₁- и МТ₂-рецепторы.

Агомелатин создавался как препарат, восстанавливающий циркадные ритмы, такие как «сон — бодрствование», которые у пациентов с депрессией в значительной мере нарушены. В 2006 году Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) отказало в выводе препарата на европейский рынок ввиду недостаточных данных относительно эффективности препарата. Несмотря на то что регистрация в странах Евросоюза была получена только в 2009 году, продвижение агомелатина в некоторых странах (Австрия) уже приостановлено в 2011 году.

Также остались нереализованными попытки вывода агомелатина на рынок США. Об этом было объявлено после 6 лет клинических исследований, результаты которых остаются неопубликованными, как и причины того, почему эти попытки оказались неудачными. В одном из недавних исследований была показана эффективность терапии агомелатином в отношении влияния на симптомы тревоги, но достоверная разница с плацебо заметна только после 6 недель терапии [45]. Подобное время появления противотревожного эффекта существенно снижает его практическую значимость в лечении ГТР. Отдельные исследования при специфических вариантах тревожных расстройств не проводились.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Как показано в исследованиях, препараты этой группы (венлафаксин, дулоксетин) могут с успехом применяться в терапии ГТР. Так, при сравнении буспирона и венлафаксина в терапии пациентов с ГТР последний продемонстрировал большую эффективность в снижении симптомов тревоги и при этом имел более короткий интервал между началом приема и клиническим ответом [46]. Следует отметить, что использование венлафаксина пролонгированного действия в низких дозах на протяжении 6 месяцев, согласно результатам еще одного исследования, оказалось не эффективнее плацебо. Однако повышение дозы было ассоциировано с увеличением клинического ответа [47].

Что касается дулоксетина, его эффективность относительно наглядно демонстрирует рандомизированное контролируемое исследование, в котором принимали участие 327 пациентов с ГТР. 10-недельный курс лечения этим препаратом в дозе 60–120 мг/сут способствовал значительной редукции симптомов ГТР, которые оценивались с помощью шкалы НАМА, а также улучшению социального и трудового функционирования. При этом наиболее частыми побочными эффектами были головокружение, сонливость и тошнота [48].

Таким образом, выбор в пользу того или иного лекарственного средства при лечении тревожных расстройств должен осуществляться на основе доказательной медицины с учетом эффективности и переносимости препарата, наличия сопутствующей патологии и индивидуальных особенностей пациента. Также к медикаментозным средствам следует обязательно добавлять психологические методы лечения, это не только будет способствовать снижению интенсивности симптомов расстройства, но и улучшит качество жизни, социальное и трудовое функционирование и комплаенс пациента.

Список литературы

1. Eysenck H.J. *Neuroticism, anxiety, and depression* // *Psychological Inquiry*. — 1991. — Vol. 2. — P. 75-76.
2. Gray J.A. *The Neurophysiology of Anxiety*. — New York: Oxford University Press, 1982. — 452 p.
3. Kaufman J., Charley D. *Comorbidity of mood and anxiety disorders* // *Depress. Anxiety*. — 2000. — Vol. 12. — P. 69-76.
4. Kalinin V.V. *Anxiety disorders*. — Rijeka: InTech, 2011. — 323 p.
5. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al. *Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication* // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 62. — P. 617-627.
6. Kadri N., Agoub M., Gnaoui S. et al. *Prevalence of anxiety disorders: a population-based epidemiological study in metropolitan area of Casablanca, Morocco* // *Ann. Gen. Psychiatry*. — 2007. — Vol. 6, № 6 (epub.)
7. Bromet E.J., Gluzman S.F., Panioitto V.I. et al. *Epidemiology of psychiatric and alcohol disorders in Ukraine: findings from the Ukraine World Mental Health survey* // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 40. — P. 681-690.
8. Пинчук И.Я. *Распространенность психических расстройств в Украине* // *Журн. АМН України*. — Т. 16, № 1. — С. 168-176.
9. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J. et al. *The cross-national epidemiology of panic disorder* // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 54. — P. 305-309.
10. Deckert J., Catalano M., Syagailo Y.V. et al. *Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder* // *Hum. Mol. Genet.* — 1999. — Vol. 8. — P. 621-624.
11. Linden M., Maier W., Archberger M. et al. *Psychische Erkrankungen und ihre Behandlung in Allgemeinärztlpraxen in Deutschland [Psychiatric diseases and their treatment in general practice in Germany. Results of a World Health Organization (WHO) study]* // *Nervenarzt*. — 1996. — Vol. 67. — P. 205-215.
12. Wittchen H.U., Zhao S., Kessler R.C., Eaton W.W. *DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey* // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1994. — Vol. 51. — P. 355-364.
13. Bland R.C., Orn H., Newman S.C. et al. *Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton* // *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* — 1988. — Vol. 338. — P. 24-32.
14. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey* // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1994. — Vol. 51. — P. 8-19.
15. Hwu H.G., Yeh E.K., Chang L.Y. *Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan Defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule* // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1989. — Vol. 79. — P. 136-147.
16. Weiller E., Bisslerbe J.C., Boyer P. et al. *Social phobia in general health care: an unrecognized undertreated disabling disorder* // *Br. J. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 168. — P. 169-174.
17. Norris F.H. *Epidemiology of trauma: frequency and impact of different potentially traumatic events on different demographic groups* // *J. Consult. Clin. Psychol.* — 1992. — Vol. 60. — P. 409-418.
18. Freud S. *Inhibitions, Symptoms and Anxiety*. — London: Hogarth Press, 1926. — 322 p.
19. McMullin R.E. *The New Handbook of Cognitive Therapy Techniques*. — New York: W.W. Norton & Company, 2000. — 480 p.
20. Beck A.T., Rush A.J., Shaw B.F., Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*. — New York: The Guildford Press, 1987. — 425 p.
21. Liberzon I., Sripada C.S. *The functional neuroanatomy of PTSD: A critical review* // *Prog. Brain Res.* — 2007. — Vol. 167. — P. 151-169.
22. Gray J.A. *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into Function of the Septo-Hippocampal System*. — New York: Oxford University Press, 2000. — 443 p.
23. Zuckerman M., Joireman J., Kraft M., Kuhlman D.M. *Where do motivational and emotional traits fit within three factor models of personality?* // *Personality and Individual Differences*. — 1999. — Vol. 26. — P. 487-504.
24. Gray J.A., McNaughton N. *The neuropsychology of anxiety: Reprise* // *Hope A.D. Perspectives in anxiety, panic and fear*. — Lincoln: University of Nebraska Press, 1996. — 532 pp.
25. Matthews G., Gilliland K. *The personality theories of H.J. Eysenck and J.A. Gray: A comparative review* // *Personality and Individual Differences*. — 1999. — Vol. 26. — P. 583-626.
26. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic criteria for research*. — WHO: Geneva, 1993. — 263 p.
27. Карвасарский Б.Д. *Неврозы*. — М.: Медицина, 1990. — 573 с.
28. Marks I.E. *Cure and care of neurosis*. — NY: J.V. Scott. Med. Found., 2001. — 429 p.
29. Wade A.G., Lepola U., Koponen H.J. et al. *The effect of citalopram in panic disorder* // *Br. J. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 179. — P. 549-553.
30. Lepola U.M., Wade A.G., Leinonen E.V. et al. *A controlled, prospective 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder* // *J. Clin. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 59. — P. 528-553.
31. Michelson D., Pollack M., Lydiard R.B. et al. *Tollefson and the Fluoxetine Panic Disorder Study Group. Continuing treatment of panic disorder after acute response: randomized, placebo-controlled trial with fluoxetine* // *Br. J. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 174. — P. 231-218.
32. Black B., Uhde T.W. *Treatment of elective mutism with fluoxetine: a double-blind, placebo controlled study* // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. — 1994. — Vol. 33. — P. 701-703.
33. Den Boer J.A., Westenberg H.G., Kamerbeek W.D. et al. *Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders: a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine* // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 1987. — Vol. 2. — P. 21-32.
34. Den Boer J.A., Westenberg H.G. *Effect of a serotonin and noradrenalin uptake inhibitor in panic disorder: a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline* // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 1988. — Vol. 3. — P. 59-74.
35. Sonawalla S.B., Spillmann M.K., Kolsky A.R. et al. *Efficacy of fluvoxamine in the treatment of major depression with comorbid anxiety disorders* // *J. Clin. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 60. — P. 580-583.
36. Van der Kolk B.A., Dreyfus D., Michaels M. et al. *Fluoxetine in posttraumatic stress disorder* // *J. Clin. Psychiatry*. — 1994. — Vol. 55. — P. 517-522.
37. Van Ameringen M.A., Swinson R., Walker J.R. et al. *A placebo-controlled study of sertraline in generalized social phobia* // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2000. — Vol. 10. — P. 335.
38. Brady K., Pearlstein T., Asnis G.M. et al. *Efficacy and safety of sertraline treatment of post-traumatic stress disorder: a randomized controlled trial* // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283. — P. 1837-1844.
39. Ballenger J.C., Burrows G.D., DuPont R.L. et al. *Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial* // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1988. — Vol. 45. — P. 413-422.
40. Moylan S., Staples J., Ward S.A. et al. *The efficacy and safety of alprazolam versus other benzodiazepines in the treatment of panic disorder* // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2011. — Vol. 31. — P. 647-652.
41. Gelerner C.S., Uhde T.W., Cimboric P. et al. *Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia: a controlled study* // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1991. — Vol. 48. — P. 938-945.
42. Stein D.J., Ahokas A.A., de Bodinat C. *Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study* // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 561-566.

43. Davidson J.R.T., Potts N., Richichi E. et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 1993. — Vol. 13. — P. 423-428.

44. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Comparison of Imipramin, Trazodone, and Diazepam // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1993. — Vol. 50. — P. 884-895.

45. Hertzberg M., Feldman M., Beckham J. et al. Trial of Trazodone for Posttraumatic Stress Disorder Using a Multiple Baseline Group Design // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 1996. — Vol. 16. — P. 294-298.

46. Davidson J.R., DuPont R.L., Hedges D. et al. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 60. — P. 528-530.

47. Allgulander C., Hackett D., Salinas E. Venlafaxine extended release in the treatment of generalized anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study // *Br. J. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 179. — P. 15-22.

48. Rynn M., Russel J., Erickson J. et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial // *Depression and Anxiety.* — 2008. — Vol. 25. — P. 182-189.

Получено 22.02.12 □

Хаустова Є.А., Безшейко В.Г.

Український НДІ соціальної і судової психіатрії і наркології, м. Київ

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ДІАГНОСТИКУ Й ТЕРАПІЮ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ

Резюме. Стаття присвячена діагностиці й лікуванню тривожних розладів. Дана детальна характеристика груп лікарських засобів, що застосовують при їх лікуванні, обґрунтовується раціональний вибір препаратів залежно від виду тривожного розладу.

Ключові слова: тривожні розлади, симптоми, лікування.

Khaustova Ye.A., Bezsheiko V.G.

Ukrainian R&D Institute of Social and Forensic Psychiatry and Narcology, Kyiv, Ukraine

PRESENT-DAY IDEAS OF DIAGNOSIS AND THERAPY OF ANXIETY DISORDERS

Summary. The article deals with diagnosis and treatment of anxiety disorders. Detailed description of drug groups used of treatment of anxiety disorders is given, rational choice of drugs depending on type of anxiety disorder is substantiated.

Key words: anxiety disorders, symptoms, treatment.