

Рекомендации Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии (WFSPB) по фармакотерапии тревоги, обсессивно-компульсивного и посттравматического расстройства

Первый Пересмотр

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

The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312

Часть 4

РЕЗЮМЕ: В настоящем выпуске журнала завершается публикация Рекомендаций по фармакотерапии тревожных расстройств, разработанная рабочей группой Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии (WFSPB). Часть 4 посвящена Рекомендациям по терапии Посттравматического стрессового расстройства. В этом разделе также освещаются подходы к терапии особых контингентов больных тревожными расстройствами. К ним относятся женщины в периоды беременности и грудного вскармливания, пациенты детского, подросткового и пожилого возраста, больные с сердечно-сосудистыми и другими тяжелыми соматическими заболеваниями.

В заключение авторы делают вывод, что накопленная в последние годы база данных по эффективности и безопасности различных препаратов и немедикаментозных методов терапии может быть основой для точных рекомендаций по лечению тревожных расстройств, ОКР и ПТСР. В большинстве случаев предпочтительно использование медикаментозного лечения в комбинации с нефармакологическим методом, таким как когнитивная поведенческая терапия, которая может существенно улучшить качество жизни пациентов с этими расстройствами.

Полная библиография к Рекомендациям публикуется на сайте журнала.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

СИОЗС оцениваются как препараты первого выбора для ПТСР. Эффективность следующих препаратов из этой группы была продемонстрирована в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ДСПК):

– *Флуоксетин* был эффективен в ДСПК исследованиях (Connor и др. 1999; Martenyi и др. 2002b; Meltzer-Brody и др. 2000; van der Kolk и др. 1994, 2007). В одном исследовании различия между флуоксетином и плацебо установлены не были (Martenyi и др. 2007). В другом плацебо контролируемом исследо-

вании, включавшем 12 пациентов, не удалось установить эффективность флуоксетина, вероятно в связи с малочисленностью выборки (Hertzberg и др. 2000). В одном исследовании профилактики рецидивов пациенты, у которых флуоксетин был эффективен в период 12-недельной купирующей терапии, были повторно рандомизированы и получали флуоксетин или плацебо в 24-недельной фазе (Martenyi и др. 2002a). В другом исследовании по профилактике рецидивов пациенты получали открытое лечение в течение 6 месяцев с последующей рандомизацией и 6-месячным двойным слепым периодом терапии флуоксетином или плацебо (Davidson и др. 2005). Было установлено преимущество флуоксетина перед плацебо. Флуоксетин также превосходил плацебо в 24-недельном исследовании профилактики рецидивов после 12-недельного периода купирующей терапии (Martenyi и Soldatenkova 2006) (A)*.

* Примечание: использованы следующие Категории доказательности :

- A** – Абсолютные доказательства, полученные в контролируемых исследованиях;
- B** – Ограниченные положительные доказательства, полученные из контролируемых исследований;
- C1** – Доказательства из неконтролируемых исследований или описания клинических случаев/мнения экспертов;
- C2** – Описание случаев;
- C3** – Основаны на мнениях экспертов в соответствующей области или клиническом опыте;
- D** – Неоднородные результаты (положительные РКИ перевешиваются приблизительно равным количеством отрицательных исследований);
- E** – Отрицательные доказательства (большинство РКИ демонстрируют отсутствие превосходства по сравнению с плацебо);
- F** – Недостаточно доказательств (нет достаточного числа адекватных исследований, доказывающих эффективность или неэффективность препарата)

Начало статьи см. в № 3 за 2011 год и в № 1 и 2 за 2012 год

– Пароксетин был эффективен в ДСПК исследованиях (Marshall и др. 2001; Tucker и др. 2001) (А).

– Сертралин был эффективен в ряде ДСПК исследований (Brady и др. 2000; Davidson и др. 2001b; Stein и др. 2006; Zohar и др. 2002). Одно исследование не обнаружило различий между сертралином и плацебо (Friedman и др. 2007a). В одном плацебо-контролируемом исследовании сертралин не был эффективен, в отличие от венлафаксина (Davidson и др. 2006b). Сравнение сертралина и нефазодона, препарата, который был отозван с рынка во многих странах, не показало различия между препаратами (McRae и др. 2004). В исследовании профилактики рецидивов пациенты с положительным эффектом терапии в период 24 недельного открытого лечения сертралином были рандомизированы либо в группу сертра-

лина, либо в группу плацебо и наблюдались еще в течение 28 недель. Показатели рецидивирования были значительно ниже в группе сертралина (Davidson и др. 2001a). В открытом исследовании пациенты, которые завершили 12-недельное ДСПК исследование сертралина и плацебо, получали сертралин в течение еще 24 недель. У респондеров ДСПК исследования сохранялся первоначально достигнутый эффект, а пациенты с недостаточной эффективностью терапии первого этапа исследования могли достигать уровня респондеров (Londborg и др. 2001) (А).

– СИОЗС флувоксамин был столь же эффективен, как ребоксетин – ингибитор обратного захвата норадреналина (Spivak и др. 2006) (С1).

Результаты открытых исследований см. в Таблице 1.

Таблица 1. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР): открытые исследования и описание случаев

Расстройство	Лекарства	Авторы	Эффективность
ПТСР	СИОЗС циталопрам	Seedat и др. 2000; Seedat и др. 2001	Да (С1)
	СИОЗС эсциталопрам	Robert и др. 2006	Да (С1)
	СИОЗС флувоксамин	Davidson и др. 1998; Escalona и др. 2002; Marmar и др. 1996; Neylan и др. 2001	Да. Эффективность при исследовании ДСПК (С1)
	СИОЗС пароксетин	Marshall и др. 1998	Да. Эффективность в ДСПК исследованиях (А)
	ТЦА дезипрамин	Reist и др. 1989	Нет (Е)
	Моклобемид	Neal и др. 1997	Да (С1)
	Тразодон	Warner и др. 2001	Эффект на кошмары; никакого отчета по общей симптоматологии
	Кветиапин	Hamner и др. 2003a	Да (С1)
	Оланзапин	Petty и др. 2001	Да (С1)
	Антиконвульсант фенитоин	Bremner и др. 2004	Да (С1)
	Антиконвульсант карбамазепин	Lipper и др. 1986	Умеренная (С1)
	Антиконвульсант габапентин	Hamner и др. 2001	Да (С1)
	Антиконвульсант ламотриджин	Berlant и van Kammen 2002	Да. Эффективность в ДСПК исследованиях (В)
	Антиконвульсант топирамат	Berlant и van Kammen 2002; Berlant 2001	Да (С1)
	Антиконвульсант вальпроат	Fesler 1991	Умеренный. Не эффективен в ДСПК исследовании (Е)
	Антагонист рецептора NMDA мемантин	Battista и др. 2007	Да (С1)
	Флуоксетин, моклобемид или тианептин	Onder и др. 2006	Да, все равны (С1)
	Флуоксетин против амитриптилина	Cavaljuga и др. 2003	Ответ 70 % с амитриптилином, 60% с флуоксетином (С1)
	Пропранолол и снотворные средства	Pastrana Jimenez и др. 2007	Да
	Добавление трийодтирона (Т3) к СИОЗС	Agid и др. 2001 Yes (С2)	Да (С2)
	Добавление кветиапина к венлафаксину	Sattar и др. 2002	Да (С2)
	Имипрамин+клонидин	Kinzie и Leung 1989	Да (С1)
	Добавление габапентина к СИОЗС	Malek-Ahmadi 2003	Да (С2)
Добавление леветирацетама к терапии антидепрессантами	Kinrys и др. 2006	Да (С1)	
Не бензодиазепин золпидем	Dieperink и Drogemuller 1999	Эффект на бессонницу	
ПТСР, резистентное к лечению	СИОЗСН венлафаксин	Hamner и Frueh 1998	Да, но неоднородные результаты в ДСПК исследованиях (D)
	α 1- антагонист празозин	Peskind и др. 2003; Raskind и др. 2000; Raskind и др. 2002; Taylor и Raskind 2002	Эффективен только в отношении ночных кошмаров (С1)
Профилактика ПТСР	Бета-блокатор пропранолол	Taylor и Cahill 2002; Vaiva и др. 2003	Да. Не эффективен в ДСПК исследовании (Е)
Профилактика ПТСР у детей	Бета-блокатор пропранолол	Famularo и др. 1988	Частично. Не эффективен в ДСПК исследовании (Е)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)

В вышеупомянутом плацебо контролируемом исследовании у пациентов с ПТСР венлафаксин, в отличие от сертралина, был эффективнее, чем плацебо (Davidson и др. 2006b). В длительном исследовании (свыше 24 недель) венлафаксин был более эффективным при лечении ПТСР, чем плацебо (Davidson и др. 2006a) (A).

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

В ряде исследований изучалась эффективность ТЦА при ПТСР.

– По результатам двойных слепых исследований *амитриптилин* превосходил плацебо (Davidson и др. 1990, 1993a) (B).

– В сравнительном исследовании с *фенелзином* *имипрамин* превосходил плацебо. Он был столь же эффективен, как *фенелзин*, по шкале общего клинического впечатления (CGI) (Kosten и др. 1991). Другое небольшое исследование показало равную эффективность для *фенелзина* и *имипрамина* (Frank и др. 1988) (B).

– В небольшом перекрестном исследовании эффективность ТЦА *дезипрамина* была показана только в отношении симптомов депрессии, но не симптомов тревоги и ПТСР (Reist и др. 1989) (E).

По сравнению с СИОЗС ТЦА ассоциировались с более высоким уровнем побочных эффектов, риском передозировки и плохими показателями комплаентности.

Бензодиазепины

В единственном контролируемом плацебо-контролируемом исследовании бензодиазепинов при ПТСР редукция симптомов тревоги была значительно более выраженной в группе получавших алпразолам, чем в группе плацебо, однако степень редукции симптоматики была умеренной. Тяжесть специфических для ПТСР симптомов значительно не изменялась. Однако размер выборки этого исследования (10 пациентов, перекрестный метод) был слишком малым, чтобы сделать определенные выводы (Braun и др. 1990) (F).

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Фенелзин был изучен и продемонстрировал эффективность в вышеупомянутых сравнениях с *имипрамином* (Frank и др. 1988; Kosten и др. 1991). Было показано, что он обладает довольно выраженным эффектом. Одно исследование, которое не показало различий между *фенелзином* и плацебо, не имело достаточной мощности, а продолжительность лечения (4 недели) была, вероятно, слишком короткой (Shestatzky и др. 1988) (D).

Другие лекарственные средства

– Антидепрессант *миртазапин* был эффективен в небольшом ДСПК исследовании (Davidson и др. 2003) (B).

– Атипичный антипсихотик *рисперидон* был эффективен в ДСПК исследованиях (Monnelly и др.

2003; Padala и др. 2006) (B). Одно ДСПК исследование показало умеренный эффект на психотические симптомы при ПТСР для адьювантного *рисперидона* (Hamner и др. 2003b).

– Антиконвульсант и стабилизатор настроения *ламотриджин* был изучен в небольшом исследовании и показал более высокую частоту эффективности по сравнению с плацебо (Hertzberg и др. 1999) (B).

– α 1-антагонист *празозин* был эффективен в небольшом ДСПК исследовании с 10 пациентами (Ras-kind и др. 2003) (C1).

– *Бупропион* не отличался от плацебо (Bakker и др. 2007) (E).

– Антиконвульсант *Вальпроат* был неэффективным в ДСПК исследовании (Davis и др. 2008a) (E).

– Селективный ингибитор обратного захвата ГАМК антиконвульсант *тиагабин*, оказалось, не имел эффекта (Connog и др. 2006a; Davidson и др. 2007a) (E).

– Принимая во внимание гиперактивность системы *норадреналина* у пациентов с ПТСР, α 2-адренергический агонист *гуанфацин* был протестирован при ПТСР, но результаты были отрицательными (Davis и др. 2008b; Neylan и др. 2006) (E).

Результаты открытых исследований см. в Таблице 1.

Долгосрочное лечение

ПТСР является хроническим заболеванием и нуждается в долгосрочном лечении, по крайней мере, 12–24 месяца. Долгосрочная эффективность была доказана для СИОЗС – *флуоксетина* и *сертралина* и СИОЗСН – *венлафаксина* (см. выше для ссылок).

Резистентное к терапии ПТСР

В ДСПК исследовании адьювантная терапия *оланзапином* была эффективной у СИОЗС-резистентных пациентов с ПТСР (Stein MB и др. 2002) (B). Согласно результатам ДСПК исследования добавление *рисперидона* к продолжающемуся лечению ПТСР, также было успешным (Monnelly и др. 2003) (B). Однако в другом ДСПК исследовании *аугментация сертралина* *рисперидоном* не была эффективной по первичным показателям эффективности, но по некоторым вторичным критериям оценки эффективности имелись преимущества (Rothbaum и др. 2008) (E).

Результаты открытых исследований см. в Таблице 1.

Вторичная профилактика ПТСР

Не у всех людей, подвергающихся серьезным травмирующим событиям, развивается ПТСР. Процент заболевших колеблется между 15 и 50 %, в зависимости от вида травмы. Было предложено профилактическое лечение для того, чтобы предотвратить появление посттравматических симптомов у людей, переживших серьезную психотравмирующую ситуацию.

– Острое внутривенное введение *гидрокортизона* превосходило плацебо при профилактике развития посттравматических симптомов у пациентов, получавших интенсивную терапию по поводу септического шока и у пациентов кардиохирургии (Schelling и др. 2001, 2004) (B).

– Острое назначение пропранолола превосходило плацебо по способности уменьшать последующие посттравматические симптомы и физиологическую гиперактивность при повторных воспоминаниях о травмирующем событии, но не по предотвращению формирования ПТСР (Pitman и др. 2002) (Е).

– В небольшом исследовании, сравнивающим пропранолол, прегабалин и плацебо, ни один исследуемый препарат не показал существенного преимущества по сравнению с плацебо в отношении депрессивных симптомов или симптомов посттравматического стресса (Stein MB и др. 2007) (Е).

– Раннее назначение бензодиазепинов после травмы не предотвращало возникновения посттравматических симптомов и, в действительности, могло быть связано даже с менее благоприятным результатом (Gelpin и др. 1996; Mellman и др. 2002) (Е).

Нефармакологическое лечение

Когнитивная поведенческая терапия

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) превосходила «список ожидающих лечения» (Blanchard и др. 2003; Cloitre и др. 2002; Foa и др. 1991, 1999; Keane и др. 1989; Resick и др. 2002; Taylor и др. 2003). Превосходство к психологическому плацебо было обнаружено во многих исследованиях (Blanchard и др. 2003; Bryant и др. 2003; Echeburua и др. 1997; Marks и др. 1998; Power и др. 2002). В некоторых исследованиях КПТ превосходила «список ожидающих лечения», но была не более эффективна, чем психологическое плацебо (Foa и др. 1991; McDonagh и др. 2005; Neuner и др. 2004).

Что касается специальной техники поведенческой терапии, имелись некоторые противоречивые результаты исследований, поскольку конфронтация со связанными с травмой стимулами, может также иметь отрицательные эффекты. Экспозиционная терапия показала положительные результаты в некоторых исследованиях, но наряду с этим, в некоторых других исследованиях наблюдалось ухудшение (Shalev и др. 1996).

Чтобы предотвратить развитие ПТСР, предпринимались попытки проведения терапевтической беседы («дебрифинг») с человеком, который только что пережил травмирующую ситуацию. Однако несколько исследований показали ухудшение в группах «дебрифинга» по сравнению с контрольной группой (Bisson и др. 1997; Deahl и др. 2000; Hobbs и др. 1996; Mayou и др. 2000), в то время как два другие исследования не выявили никаких различий (Conlon и др. 1999; Rose и др. 1999). Кроме того, мета-анализ «дебрифинга» показал, что он не облегчает естественное ослабление расстройств, связанных с травмой (van Emmerik и др. 2002). Таким образом, «дебрифинг» больше не считается ни предпочтительным лечением, ни безопасным вмешательством.

Десенситизация и репроцессинг на основе движения глаз, ДРДГ (EMDR). На сеансе ДРДГ клиента инструктируют сосредоточиться на изображении травмирующего воспоминания. Тогда врач двигает свои пальцы к краям поля зрения пациента, в то время как пациенты совершают движение своими глазами за пальцами врача. Некоторые врачи используют звуки, постукивание или тактильные стимуляции.

ДРДГ превосходил «список ожидающих лечения» (Jensen 1994; Lee и др. 2002; Rothbaum 1997; Vaughan и др. 1994), психологическое плацебо (Carlson и др. 1998; Marcus и др. 1997; Power и др. 2002; Schack и др. 1998; Taylor и др. 2003) или плацебо таблетки (van der Kolk и др. 2007).

В двух сравнениях КПТ/экспозиция и ДРДГ последний метод был менее эффективным (Devilly и Spence 1999; Taylor и др. 2003). В другом сравнении с экспозицией оба метода лечения были равноэффективны, но мощность исследования была недостаточной (Ironson и др. 2002).

Существовал вопрос, являются ли движения глаз или другие элементы отвлечения в протоколе ДРДГ необходимым условием, или они являются лишними, с точки зрения вклада в исход лечения. Эффективность ДРДГ была тщательно рассмотрена британским Национальным Институтом Здоровья и Качества Клинической Помощи (NICE 2005). Результаты могут быть суммированы следующим образом: эффективность ДРДГ в целом поддержана мета-анализом, но доказательная база не была столь же сильной, как для КПТ, сфокусированной на травме, и с точки зрения количества доступных РКИ, и с точки зрения уверенности, с которой было установлено клиническое преимущество. Лечение ДРДГ показало клинически важные преимущества по критериям рейтингования ПТСР симптомов клиницистом по сравнению со «списком ожидающих лечения». Имелись только ограниченные доказательства его эффективности в самоотчетах о ПТСР симптомах и ПТСР диагностики, а также его воздействия на клинически важные проявления тревоги и депрессии и его превосходства по отношению к поддерживающей/ненаправленной терапии.

Повторная транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS)

Повторная транскраниальная магнитная стимуляция была эффективной в одном контролируемом исследовании (Cohen и др. 2004).

Сравнение психологических и фармакологических методов лечения и их комбинации

Было очень мало прямых сравнений эффективности психологического и фармакологического лечения, как в остром, так и в длительном лечении. Небольшое открытое 12-недельное сравнение пароксетина и КПТ доказало, что у КПТ могут быть определенные преимущества в уменьшении посттравматических и депрессивных симптомов (Frommberger 2004). В исследовании, изучавшем эффективность аугментации пароксетином у нон-респондеров к экспозиционной терапии, не было обнаружено никаких дополнительных преимуществ пароксетина по сравнению с плацебо. Однако объем выборки из 23 пациентов, возможно, был слишком небольшим, чтобы обнаружить различия у резистентных пациентов (Sitton и др. 2008а). У некоторых пациентов добавление экспозиционной терапии к сертралину, приводило к дальнейшему снижению тяжести ПТСР в одном открытом исследовании (Rothbaum и др. 2006).

Таблица 2. Резюме Рекомендаций для лечения ПТСР

Степень рекомендации	Категория доказательств	Лечение
1	A	– СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин) и СИОЗСН венлафаксин являются лечением первой линии ПТСР.
3	B	– Амитриптилин, имипрамин, мirtазапин, рisperидон и ламотриджин были эффективными в ДСПК исследованиях. Празозин может уменьшить кошмары – В лечении резистентных случаев успешным было добавление оланзапина или рisperидона – Острое внутривенное введение гидрокортизона превосходило плацебо в профилактике возникновения посттравматических симптомов у пациентов интенсивной терапии.
4	C1 C2	– Согласно открытым исследованиям, следующее лечение было эффективно: циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, моклобемид, тианептин, кветиапин, оланзапин, фенитоин, карбамазепин, габапентин, ламотриджин, топирамат, мемантин, добавление триодтирониона (ТЗ) к СИОЗС, и имипрамин+клонидин. – В лечении резистентных случаев, венлафаксин и празозин были успешными – В отдельных случаях добавление кветиапина к венлафаксину или габапентина к СИОЗС были эффективны.
5	D	– Результаты по эффективности ИМАО фенелзина были неоднородными.
Нефармакологическое лечение		– КПТ была эффективнее, чем «список ожидающих лечения» и превосходила психологическое плацебо; однако, несколько исследований не показали различия с сравнением с плацебо – Экспозиционная терапия показала положительные результаты в некоторых исследованиях, но также – ухудшение в некоторых других – Применимость комбинации обоих методов не может быть четко поддержана или отклонена из-за нехватки данных. – «Дебрифинг» противопоказан – Имеются лишь ограниченные доказательства, показывающие, что эффекты ДРДГ превосходят эффекты ухода – Результаты с повторной транскраниальной магнитной стимуляцией (rTMS) были эффективны в одном контролируемом исследовании.

При сравнении ДРДГ, флуоксетина и таблеток плацебо ДРДГ показал лучшие результаты, затем шел флуоксетин (van der Kolk и др. 2007).

Резюме рекомендаций для лечения посттравматического стрессового расстройства. Рекомендации лечения ПТСР представлены в Таблице 2.

Терапия при особых состояниях

Беременность

Следует взвешивать риски медикаментозного лечения во время беременности против риска отказа от лечения тревожного расстройства, ОКР или ПТСР.

Согласно большинству исследований использование СИОЗС и ТЦА при беременности не приводит к увеличению риска мальформаций (Altshuler и др. 2001; Alwan и др. 2007; Austin и Mitchell 1998; Emslie и Judge 2000; Ericson и др. 1999; Hogberg и Wang 2005; Kallen и Otterblad Olausson 2007; Koren и др. 2005; Latimore и др. 2005; Malm и др. 2005; Misri и др. 2000a; Misri и др. 2000b; Nordeng и Spigset 2005; Ramos и др. 2008), в некоторых работах поднимались вопросы об эмбриональных кардиальных эффектах, персистирующей легочной гипертензии новорожденных, респираторном дистрессе и других эффектах (ACOG 2006; Oberlander и др. 2008). Однако рекомендуется избегать применения пароксетина у беременных женщин или женщин, планирующих беременность, если это возможно (ACOG 2006).

Дети дошкольного возраста, подвергавшиеся воздействию флуоксетина *in utero*, не продемонстрировали существенных нейроповеденческих изменений (Goldstein и Sundell 1999). Результаты проспективного контролируемого исследования доказывают, что долгосрочная пренатальная экспозиция ТЦА или флуоксетина не оказывает негативного влияния на когнитивные функции, развитие речи или темперамент (Nulman и др. 2002).

Антиконвульсанты вальпроат и карбамазепин, но не ламотриджин, ассоциировались с повышенным

уровнем врожденных аномалий, так же как и неонатальных проблем (Austin и Mitchell, 1998).

Сообщалось о взаимосвязи между применением бензодиазепинов и врожденными мальформациями (Laegreid и др. 1990). Однако не существует каких-либо последовательных доказательств, что бензодиазепины могут быть опасны. Доступная литература предполагает, что безопасен прием диазепама или хлордиазепоксида во время беременности. Предполагалось, что благоразумно избегать алпрозолама во время беременности (Iqbal и др. 2002). Чтобы избежать потенциального риска врожденных дефектов, врачи должны использовать те бензодиазепины, для которых имеются длительные наблюдения по безопасности.

Грудное вскармливание

СИОЗС и ТЦА экскретируются в грудное молоко, и их низкие концентрации были обнаружены в сыровотке младенцев (Misri и др. 2000b; Simpson и Noble 2000; Spigset и Hagg 1998). Систематический обзор указывает, что в плазме крови вскармливаемых грудью детей обычно не обнаруживаются СИОЗС – пароксетин и сертралин и ТЦА – нортриптилин, тогда уровни циталопрама и флуоксетина в плазме крови младенцев составляли более 10 % материнского плазменного уровня у 22% и 17 % младенцев, соответственно (Weissman и др. 2004). Матерям, получающим ТЦА (за исключением доксепина), рекомендуется прекращение грудного вскармливания представляется лишним оснований.

Флуоксетин был связан с изменениями поведения у двух вскармливаемых грудью детей (Spigset и Hagg 1998). Предполагается, что лечение другими СИОЗС (циталопрам, флувоксамин, пароксетин или сертралин) совместимо с грудным кормлением, хотя эту точку зрения следует считать предварительной из-за нехватки данных (Spigset и Hagg 1998).

Что касается анксиолитических бензодиазепинов, то во время лечения матерей диазепамом были

описаны побочные действия у новорожденных младенцев.

Во время лечения матери любыми бензодиазепинами, младенцы должны наблюдаться на предмет признаков седации, летаргии, плохого сосательного рефлекса и потери массы тела; а если должны использоваться большие дозы, и требуется долгосрочная терапия, – грудное кормление, вероятно, следует прекратить (Iqbal и др. 2002; Spigset и Hagg 1998).

Лечение детей и подростков

Что касается фармакологического лечения тревожных расстройств и ОКР, опыт у детей и подростков показывает, что у них СИОЗС должны быть препаратами первой линии.

В Таблице 3 суммированы исследования по медикаментозному лечению детей и подростков. Мета-анализ лечения тревожных расстройств у детей показал, что СИОЗС превосходили плацебо, тогда как ТЦА и бензодиазепины – нет (Dieleman и Ferdinand 2008).

Нужно упомянуть, что использование СИОЗС у детей и подростков недавно обсуждалось, и имелись предупреждения против их использования из-за беспокойности по поводу увеличенного риска суицидальных мыслей и поведения (Hetrick и др. 2007; Scahill и др. 2005). В 2003 FDA выпустила предупреждение для здравоохранения, заявляющее, что предварительные доказательства свидетельствуют, что СИОЗС и имеющие к ним отношение антидепрессанты, могут быть связаны с эксцессом сообщений о суицидальности. Позже, FDA смягчила предупреждение заявлением, что и нелеченная депрессия, и медикаменты для лечения депрессии приводят к суицидальному риску. Некоторые исследования обнаружили, что СИОЗС оказываются эффективны при лечении депрессии у детей и подростков (Sharp и Hellings 2006) и не выявили значимого увеличения риска самоубийств или серьезных

попыток самоубийства после стартового лечения новейшими антидепрессантами (Simon и др. 2006). В то же время обеспокоенность FDA, возможно, была следствием уменьшения назначений антидепрессантов и увеличением числа самоубийств у детей и подростков (Gibbons и др. 2007). Соображения, касающиеся большой депрессии, вероятно, не могут экстраполироваться на лечение детей и подростков с тревожными расстройствами, ОКР и ПТСР, поскольку они не исследовались. Кроме того, риск самоповреждения меньше, а терапевтическая польза выше. Однако желателен тщательный мониторинг из-за возможной диагностической неопределенности и присутствия коморбидной депрессии. Некоторые клиницисты предпочитают резервировать фармакологическое лечение для пациентов, которые не отвечают на психологические методики, имеющие доказанную эффективность.

Лечение пациентов пожилого возраста

Факторы, которые должны учитываться при лечении пациентов пожилого возраста, включают повышенную чувствительность к антихолинергическим свойствам лекарств, повышенный риск развития экстрапирамидных симптомов, ортостатической гипотонии и изменений кардиограммы, а также риск парадоксальных реакций на бензодиазепины (Lader и Morton 1991), которые включают депрессию с суицидальными тенденциями или без них, фобии, агрессивности, разрушительное поведение и симптомы, ошибочно оцениваемые как психотические. Таким образом, лечение ТЦА или бензодиазепинами менее благоприятно, в то время как СИОЗС, бупирон и моклобемид считаются безопасными.

Однако имеется очень мало рандомизированных контролируемых исследований, которые изучают лечение тревоги у пожилых.

– Одно ДСПК исследование, изучавшее пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, показало, что

Таблица 3. Эффективность лекарств у детей и подростков с тревожными расстройствами и ОКР в РКИ.

Препарат	ГТР	СТР	Тревожное расстройство, вызванное разлукой	Overanxious disorder (вариант ГТР)	Поведение избегания	ОКР
Флувоксамин	(RUPPASG 2001) (B)	RUPPASG 2001 (B)	RUPPASG 2001 (B)			Riddle et al. 1996; Riddle et al. 2001 (A)
Флуоксетин	Birmaher и др. 2003 (B)	Birmaher и др. 2003 (B)	Birmaher и др. 2003 (B)			Geller et al. 2001; Liebowitz et al. 2002b; Riddle et al. 1992 (A)
Пароксетин		Wagner et al. 2004 (B)				Geller et al. 2003; Geller et al. 2004 (D)
Сертралин	Rynn и др. 2001					March et al. 1998; Педиатрическая Исследовательская группа Лечение ОКР 2004(A)
Венлафаксин	Rynn и др. 2007b (D)					
Кломипрамин						DeVaughn-Geiss et al. 1992; Flament et al. 1985(A)
Алпразолам				Simeon et al. 1992 (E)	Simeon et al. 1992 (E)	

прегабалин эффективен и безопасен у этой популяции (Motgomery и др. 2006a).

– Анализ пациентов в возрасте 60 лет и старше из объединенной базы данных пяти плацебо контролируемых исследований указывал, что венлафаксин эффективен у пожилых пациентов с ГТР (Katz и др. 2002).

– В небольшом ДСПК исследовании, включавшем пациентов с тревожным расстройством DSM-IV (главным образом, генерализованное тревожное расстройство) в возрасте 60 лет и старше, большее число пациентов достигли улучшения на циталопраме, чем на плацебо (Lenze и др. 2005).

Лечение пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием

ТЦА лучше избегать у пациентов с сердечным заболеванием, поскольку они могут увеличить ЧСС и QT интервал, вызвать ортостатическую гипотонию, замедлить сердечную проводимость и имеют существенные хинидиноподобные эффекты на проводимость в миокарде.

В отличие от ТЦА СИОЗС имеют минимальные эффекты на сердечно-сосудистую функцию и могут обладать потенциально благоприятным действием на агрегацию тромбоцитов (Davis и др. 2004; Roose 2003). Следует принимать во внимание потенциальные сердечно-сосудистые побочные эффекты венлафаксина и дулоксетина. В исследовании с депрессивными пациентами в возрасте 60 лет и старше венлафаксин переносился хорошо. Однако имелись нежелательные сердечно-сосудистые эффекты у некоторых из участников (Johnson и др. 2006).

Другое исследование депрессивных пациентов, получавших высокие дозы венлафаксина (средняя доза 346 мг; диапазон 225–525 мг), не продемонстрировало клинических или статистически значимых эффектов на ЭКГ (Mbaaya и др. 2007).

Тревожные расстройства у пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями

Пациенты с сердечно-сосудистой, цереброваскулярной и эндокринной патологией могут иметь адекватные и объяснимые реакции тревоги, связанные с их соматическим состоянием. Они могут также страдать от коморбидных первичных тревожных расстройств. Такие тревожные расстройства, как полагают, являются составляющей ведения и прогноза при хронической обструктивной болезни легких (Brenes 2003), заболеваниях коронарных артерий или инфаркте миокарда (Bankier и др. 2004; Frasure-Smith и Lesperance 2008; Shen и др. 2008), сахарном диабете (Anderson и др. 2002) или травме головного мозга (Rogers и Read 2007). Фактор тревоги, основанный на измерении четырех шкал – психастении, социальной интравертированности, фобии и манифестной тревоги – независимо и проспективно предсказывал заболеваемость инфарктом миокарда в исследовании пожилых людей (Shen и др. 2008). Диагноз ГТР приводил к отношению шансов (ОШ) 2.09 для развития сердечной патологии в пределах 2-летнего периода (Frasure-Smith и Lesperance 2008). Оставшиеся в жи-

вых после травмы головного мозга склонны к формированию ГТР и ПТСР (Rogers и Read 2007). Обзор исследований лечения транквилизаторами пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и коморбидными ГТР или паническим расстройством указывает, что такое лечение может улучшать, как физическое, так и психическое состояние (Mikkelsen и др. 2004).

Однако, поскольку до сих пор пациенты с тяжелой соматической патологией исключаются из исследований, недостает контролируемых исследований, которые показывают пользу терапии транквилизаторами для жизненных показателей соматического статуса (например, HbA1c, % FEV, инфаркт миокарда или инсульт).

Симптомы тревоги могут также быть последствием таких заболеваний, как гипертиреоз (Bunevicius и Prange 2006).

Будущие исследования

Для ряда предполагаемых анксиолитиков, разрабатываемых в настоящее время, доступны только доклинические или предварительные данные. Они включают 5-HT_{1A}-агонисты, 5-HT_{2C}-агонисты, 5-HT₂-антагонисты, 5-T₃-антагонисты, бета-карболины, сигма лиганды, антагонисты рецептора тахикинина, агонисты рецепторов глутамата, агонист нейрпептида Y, антагонисты рецептора CRH, натрийуретический пептид и нитрофлаваноиды.

Заключение

Рекомендации в этом руководстве, прежде всего, основаны на рандомизированных, контролируемых, двойных-слепых исследованиях. Однако контролируемые исследования не всегда отражают клиническую действительность и имеют недостатки, например, исключение коморбидных, склонных к суициду, или соматически тяжело больных пациентов. Кроме того, нужно заметить критически, что некоторые методы, которые могут быть эффективными при лечении тревожных расстройств, еще не исследовались в контролируемых исследованиях из-за отсутствия финансовой поддержки. Отсутствие доказательств – это не то же самое, что доказательство отсутствия эффекта. Однако без контролируемых исследований, как золотого стандарта, любая лечебная рекомендация должна быть понята, как основанная на имеющемся опыте, но не подтвержденная информация.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что в результате значительных усилий по систематической клинической оценке действия психофармакологических препаратов при лечении тревоги в последние годы накопилась всесторонняя база данных, которая может быть основой для точных рекомендаций по лечению тревожных расстройств, ОКР и ПТСР. В большинстве случаев предпочтительно использование медикаментозного лечения в комбинации с таким нефармакологическим методом, как когнитивная поведенческая терапия, которая позволяет существенно улучшить качество жизни у пациентов с этими расстройствами.