

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

Баделоу Б., Зохар И., Холландер Е., Каспер С., Мёллер Х.-Ю. и др.

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

Часть 3

РЕЗЮМЕ: В настоящем выпуске журнала продолжается публикация Рекомендаций по фармакотерапии тревожных расстройств, разработанная рабочей группой Всемирной Федерации Сообществ Биологической Психиатрии (WFSBP). Часть 3 охватывает Рекомендации по терапии Социальной фобии (социальное тревожное расстройство), Специфической фобии и Обсессивно-компульсивного расстройства. Из текста этого раздела исключены препараты, не зарегистрированные в России. Полная библиография к Рекомендациям публикуется на сайте журнала.

Социальная фобия (социальное тревожное расстройство, СТР)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

СИОЗС были эффективны при СТР во многих исследованиях.

– *Эсциталопрам* был эффективен в двойном слепом плацебо-контролируемом (ДСПК) исследовании при СТР (Kasper и др. 2005). Долгосрочное исследование свыше 24 недель показало равную эффективность эсциталопрама и пароксетина и их превосходство в сравнении с плацебо (Lader и др. 2004). В исследовании профилактики рецидивов пациенты с положительным эффектом 12-недельного открытого периода лечения были рандомизированы для терапии эсциталопрамом или плацебо в течение

24 недель. Эсциталопрам был более эффективным для профилактики рецидивов (Montgomery и др. 2005) (A)*.

– *Флувоксамин* и флувоксамин CR (контролируемое высвобождение) были эффективны при ДСПК исследованиях (Asa-kura и др. 2007; Davidson и др. 2004a; Stein и др. 1999; van Vliet и др. 1994; Westenberg и др. 2004). В долгосрочном исследовании пациенты были вновь рандомизированы в группу флувоксамина CR или плацебо для 12-недельного продолжения терапии. По основному показателю эффективности статистическая значимость не достигалась, однако флувоксамин отличался от плацебо по вторичным показателям эффективности (Stein и др. 2003b) (A).

– *Пароксетин* был эффективен во многих ДСПК исследованиях (Allgulander 1999; Baldwin и др. 1999; Lepola и др. 2004; Liebowitz и др. 2002a; Pollack и др. 2001; Stein и др. 1998). Кроме того в двух плацебо контролируемых исследованиях с препаратом

*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 за 2012 год

сравнения пароксетин был столь же эффективен как венлафаксин (Allgulander и др. 2004b; Liebowitz и др. 2005a). В исследовании СТР у детей и подростков 12–17 лет пароксетин превосходил плацебо (Wagner и др. 2004). В небольших ДСПК исследованиях у пациентов с двойным диагнозом СТР и употребления алкоголя пароксетин продемонстрировал эффективность и в отношении социальной тревоги, и в отношении употребления алкоголя (Book и др. 2008; Randall и др. 2001). В исследовании профилактики рецидивов пациенты с положительным эффектом купирующей терапии были рандомизированы для дальнейшего 24-недельного приема пароксетина или плацебо в продолженном в 12-недельном одиночном слепом лечении пароксетином. Число рецидивов было значительно ниже в группе пароксетина (Stein и др. 2002b) (А).

– *Сертралин* продемонстрировал свою эффективность в ДСПК исследованиях: (Blomhoff и др. 2001; Katzelnick и др. 1995; van Ameringen и др. 2001). Также доказана его эффективность при длительной терапии в одном 24-недельном ДСПК исследовании (Blomhoff и др. 2001) и 24-недельном исследовании профилактики рецидивов (Walker и др. 2000) с последующим 20-недельным ДСПК исследованием (van Ameringen и др. 2001) (А).

– *Циталопрам* был эффективен в одном ДСПК исследовании (Furmark и др. 2005) (В).

– Два ДСПК исследования с флуоксетином не показали превосходства над плацебо (Clark и др. 2003; Kobak и др. 2002). Однако в другом исследовании флуоксетин был более эффективен, чем плацебо (Davidson и др. 2004с). В выборке детей и подростков со смешанными тревожными расстройствами, включая СТР, флуоксетин превосходил плацебо (Birmaher и др. 2003) (D).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина норадреналина (СИОЗСН)

В небольшом ДСПК исследовании была доказана эффективность венлафаксина в форме немедленного высвобождения (IR) (Katzelnick и др. 1995). Кроме того, была доказана эффективность формы замедленного высвобождения (XR) в ДСПК исследования у взрослых (Liebowitz и др. 2005b; Rickels и др. 2004), а также у детей и подростков (March и др., 2007). При сравнении с пароксетином, венлафаксин XR был столь же эффективен, как пароксетин, при этом оба препарата превосходили плацебо (Allgulander и др. 2004b; Liebowitz и др. 2005a). В 6-месячном исследовании профилактики рецидивов венлафаксин превосходил плацебо (Stein и др. 2005) (А).

Необратимые ингибиторы моноаминооксидазы (ИМАО)

Необратимый ИМАО *фенелзин* превосходил плацебо, атенолол и моклобемид (Heimberg и др. 1998; Liebowitz и др. 1988; Versiani и др. 1992). Долгосрочная эффективность была продемонстрирована в сравнении фенелзина и моклобемида, однако, фенелзин хуже переносился, чем моклобемид (Versiani и др. 1992). В целом ИМАО могут использоваться при резистентном СТР (А).

Обратимый ингибитор моноаминооксидазы (ИМАО) моклобемид

Результаты исследований моклобемида неоднородны. Препарат превосходил плацебо в двух исследованиях (IMCTGMSP 1997; Stein и др. 2002a), а также был более эффективным, чем плацебо, и столь же эффективным, как фенелзин по большинству критериев оценки в третьем исследовании (Versiani и др. 1992). В четвертом исследовании показатели его эффективности были невысокими (Shneier и др., 1998), а в пятом исследовании (Noyes и др., 1997) не было продемонстрировано различий с плацебо. Два долгосрочных исследования проводились с моклобемидом. В 24-недельном исследовании и фенелзин, и моклобемид превосходили плацебо (Versiani и др. 1992). В продленном периоде 12-недельного двойного слепого исследования пациенты могли продолжить лечение в течение еще 6 месяцев. И в острой, и в долгосрочной фазе лечения моклобемид превосходил плацебо (Stein и др. 2002a).

По данным мета-анализов число больных с положительным эффектом терапии и выраженность эффекта обратимых ИМАО были меньше в сравнении с СИОЗС (van der Linden и др. 2000) (D).

Бензодиазепины

Бензодиазепин *клоназепам* превосходил плацебо или показатели выраженности симптоматики до приема препарата в двух исследованиях (Davidson и др. 1993b; Munjack и др. 1990) (В). Комбинация пароксетина и клоназепамы при СТР не приводила к более быстрому наступлению эффекта по сравнению с пароксетином (и плацебо), хотя, в то же время, эта комбинация показала тенденцию к лучшему результату терапии в сравнении с комбинацией пароксетина с плацебо (Seedat и Stein 2004). Мощности исследования, возможно, была недостаточной для выявления значимости различий.

Бета-блокаторы

Несмотря на их широкое использование при СТР, имеющиеся исследования не показали превосходства бета-блокатора атенолола в сравнении с плацебо (Liebowitz и др. 1988; Turner и др. 1994). Результаты лечения исполнительской тревоги у музыкантов (James и Savage 1984; James и др. 1983) не следует экстраполировать на СТР(Е).

Другие лекарства

– НАССА (Норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант) миртазапин был эффективен у пациенток с СТР в ДСПК исследовании (Muehlbacher и др. 2005) (С1).

– Было показано, что габапентин (В), как и прегабалин (D), оказались эффективны при СТР в ДСПК исследованиях (Pande и др. 1999, 2004). В одном неопубликованном исследовании прегабалин был неэффективен при СТР.

– Атипичный антипсихотик оланзапин превосходил плацебо в небольшом предварительном исследовании, включавшем семь пациентов (Barnett и др. 2002) (С1).

– Антагонист нейрокинина-1 GR205171 был эффективен в ДСПК исследовании (Furmark и др. 2005) (С1).

– В исследовании с недостаточной мощностью, включавшем 15 пациентов, кветиапин не отличался от плацебо (Vaishnavi и др. 2007) (Е).

– Результаты ДСПК исследования не доказали эффективность азапиринового анксиолитика буспирона при СТР (van Vliet и др. 1997) (Е).

Открытые исследования других препаратов см. Таблицу 1.

Длительная терапия

СТР – хроническое заболевание, требующее длительного лечения. Конференции экспертного консенсуса рекомендуют продолжительность медикаментозного лечения, по крайней мере, 12 месяцев. Результаты контролируемых исследований поддерживающей терапии продолжительностью 6–12 месяцев, проведенных в последние годы, также показывают, что лечение должно продолжаться в течение этого периода, поскольку значительно большее число рецидивов возникало в группе плацебо. Эсциталопрам, пароксетин, сертралин, венлафаксин, фенелзин и моклобемид были эффективнее чем плацебо для профилактики рецидивов (см. выше для ссылок).

Лечение детей и подростков

Эффективность СИОЗС флуоксетина и пароксетина и СИОЗСН – венлафаксина показана в вышеупомянутых исследованиях. Результаты для когнитивной психотерапии (КПТ) были смешанными (см. ниже).

Резистентное к терапии СТР

Аугментация пароксетина пиндололом не привела к успеху в ДСПК с СТР, резистентным к стандартному лечению (Stein и др. 2001) (Е).

Открытые исследования резистентных к лечению пациентов, перечислены в Таблице 1.

Нефармакологическое лечение

Показано, что среди психологических методов лечения были эффективны экспозиционная терапия и КПТ. Некоторые исследования обнаружили, что вариации методов КПТ были эффективны: КПТ и экспозиция плюс прикладное расслабление (Clark и др. 2006), самоэкспозиция с или без КПТ (Salaberg и Echeburua 1998), групповая КПТ (Mortberg и др. 2006), групповая КПТ и экспозиция (Hofmann 2004), онлайн когнитивно-поведенческая терапия (Carlbring и др. 2006).

Только несколько исследований лечения СТР обнаружили превосходство КПТ в сравнении с «психологическим плацебо» (Cottraux и др. 2000; Heimberg и др. 1990) или таблеткам плацебо (Davidson и др. 2004с). Два исследования не обнаружили различий между активным лечением и плацебо контролем (Smits и др. 2006; Turner и др. 1994). Одно исследование не обнаружило превосходства экспозиции над «общим медицинским обслуживанием» (Blomhoff и др. 2001); однако в этом исследовании экспозиция выполнялась непрофессиональными психотерапевтами.

У детей и подростков с СТР КПТ была эффективна в двух исследованиях (Baer и Garland 2005; Spence и др. 2000), в то время как исследование Hayward и др. (2000) не обнаружило длительно сохраняющейся эффективности.

Сравнения психологических и фармакологических методов лечения и их комбинации

В одном исследовании, сравнивавшем эффективность фенелзина и КПТ, фенелзин превосходил КПТ в острой фазе лечения и фазе поддерживающей терапии, но пациенты группы фенелзина показали тенденцию к большей частоте рецидивов во время продолжения исследования без лечения (Heimberg и др. 1998; Liebowitz и др. 1999). Во втором исследовании

Таблица 1. СТР: Открытые исследования и описание случаев

Расстройство	Препараты	Авторы	Эффективность
Социальная фобия	СИОЗС циталопрам	Bouwer и Stein 1998	Да. Эффективный в ДСПК исследовании (В)
	СИОЗС флувоксамин	DeVane и др. 1999	Да. Эффективный в ДСПК исследованиях (А)
	СИОЗС флуоксетин	Gorman и др. 1987 van Ameringen и др. 1993	Да. Неоднородные результаты в ДСПК исследованиях (D)
	ТЦА имипрамин	Simpson и др. 1998	Нет. (Е)
	ИМАО транилципромин	Versiani и др. 1988	Да. Эффективный в ДСПК исследованиях (А)
	Антиконвульсант тиагабин	Dunlop и др. 2007	Да. (С1)
	Антиконвульсант топирамат	Van Ameringen и др. 2004	Да. (С1)
	Антиконвульсант леветирацетам	Simon и др. 2004	Да. (С1)
СТР, резистентное к терапии	СИОЗСН венлафаксин	Altamura и др. 1999	Да. (С1)
	Добавление буспирона к СИОЗС	van Ameringen и др. 1996	Да. (С1)
	СИОЗС эсциталопрам	Pallanti и Quercioli 2006	Да. (С1)
СТР у детей и подростков	СИОЗС эсциталопрам	Isolan и др. 2007	Да. Эффективный в ДСПК исследованиях (А)

довании тех же авторов, которое еще не опубликовано, сравнивались фенелзин, КПТ и их комбинация. Предварительная оценка показала умеренные преимущества для комбинации (Zaider и Heimberg 2004).

В другом плацебо контролируемом исследовании сравнивались сертралин, экспозиционная терапия и их комбинация. Улучшение у пациентов, получающих сертралин, было значительно более выраженным, чем у тех, кто не получал сертралин. Никакой значительной разницы не наблюдалось между пациентами с экспозицией и без экспозиции. Хотя комбинация показала более высокую эффективность, чем оба метода лечения по отдельности, различия не были статистически значимыми (Blomhoff и др. 2001).

На этапе продолженного наблюдения в этом исследовании пациенты были вновь обследованы после 28 недельного периода без лечения. Пациенты группы экспозиции к этому моменту только достигли степени улучшения, которое у пациентов группы сертралина наблюдалось уже в период острой фазы исследования. Улучшение также наблюдалось и в группе плацебо, так что, возможно, эффективность была связана со спонтанной ремиссией (Bandelow 2004; Bandelow и Naug 2004; Naug и др. 2003).

В одном исследовании пациенты получили КПТ, флуоксетин плюс самоэкспозиция, или плацебо плюс самоэкспозиция. КПТ превосходила два других варианта, в то время как флуоксетин оказался неэффективным (Clark и др. 2003). Одно исследование сравнивало флуоксетин, групповую КПТ, плацебо и комбинации КПТ плюс флуоксетин и КПТ плюс плацебо. Все варианты лечения превосходили плацебо, но не отличались между собой (Davidson и др. 2004с).

Сравнение моклобемида, КПТ плюс таблетки плацебо и комбинации моклобемида и КПТ, имело смешанные результаты с некоторыми преимуществами для моклобемида в первые 3 месяца, но без каких-либо преимуществ комбинации спустя 6 месяцев (Prasko и др. 2006а). В исследовании не было никакого контроля для КПТ. Комбинация КПТ и меди-

каментозного лечения привела к самому быстрому эффекту.

В открытом исследовании индивидуальная КПТ превосходила групповую КПТ и «обычное лечение» с СИОЗС (Mortberg и др. 2007).

Согласно мета-анализу исследований (как групп психотерапии, так и групп медикаментозного лечения), имеются лишь предварительные данные в поддержку комбинированной терапии СТР (Bandelow и др. 2007а).

В мета-анализе лечения детей с СТР выраженность симптомов социальной тревоги и дезадаптация уменьшались как при КПТ, так и при лечении СИОЗС, с более высокими показателями эффективности для СИОЗС (Segool и Carlson 2007).

В целом, из-за методологических ограничений сравнительных исследований вопрос – имеют ли КПТ/экспозиция и лекарства синергичные эффекты, все еще остается открытым.

Ряд исследований и данные мета-анализа (Norgberg и др. 2008) дают основания предполагать, что d-циклосерин, парциальный агонист рецептора N-метил-d-аспартата (NMDA), может облегчать исчезновение страха и экспозиционную терапию.

При СТР усиление экспозиционной терапии d-циклосерином было успешным согласно двум исследованиям (Guastella и др. 2008; Hofmann и др. 2006).

Резюме рекомендаций для социального тревожного расстройства

Рекомендации для лечения СТР приводятся в Таблице 2.

Специфическая фобия

Обычно, пациенты со специфической фобией не консультируются у психиатров или других медицинских профессионалов, особенно если они могут справиться со своей фобией, избегая определенных устрашающих ситуаций или объектов. Только, когда есть существенные ограничения качества жизни, они ищут

Таблица 2. Резюме Рекомендаций для лечения СТР

Степень рекомендации	Категория доказательств	Лечение
1	A	– препараты, рекомендуемые как лечение первой линии СТР – СИОЗС (Эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин и сертралин), СИОЗСН венлафаксин
2	A	– ИМАО фенелзин эффективен при СТР, но хуже переносится чем другие антидепрессанты
3	B	– В резистентных случаях, могут использоваться бензодиазепины (клоназепам), если у пациента нет зависимости в анамнезе. Кроме того, они могут комбинироваться с антидепрессантами в первые две недели лечения до наступления эффекта антидепрессантов – Для циталопрама и габапентина доступны предварительные доказательства положительного эффекта
4	C1	– Для оланзапина, транлизипромина, тиагабина, топирамата и леветирацетама имеются предварительные доказательства эффективности, но недостает адекватных РКИ В резистентных случаях было эффективным добавление буспирона к СИОЗС, согласно открытому исследованию
5	D	– результаты по эффективности моклобемида были неоднородными
Нефармакологическое лечение		– КПТ/экспозиция более эффективна, чем «waiting-list condition» и более эффективна, чем психологическое плацебо/таблетки плацебо, в некоторых, но не во всех исследованиях – эффективность экспозиционной терапии для СТР может быть усилена назначением d-циклосерина

Таблица 3. Резюме Рекомендаций для лечения специфической фобии

Степень рекомендации	Категория доказательств	126.5
1	B	– СИОЗС пароксетин является эффективным лечением для специфической фобии
Нефармакологическое лечение		– Экспозиционная терапия является эффективной для специфической фобии

профессионального совета. Экспозиционная терапия эффективна для лечения специфической фобии (Marks 1987). Психофармакологические лекарства не признаны в качестве стандартного лечения для простых случаев специфической фобии. Однако когда специфическая фобия приводит к существенным ограничениям в качестве жизни, следует попробовать медикаментозное лечение.

– В небольшом предварительном исследовании пароксетин превосходил плацебо (Benjamin и др. 2000) (B).

– В очень небольшом исследовании, включавшем 12 пациентов, эсциталопрам показал превосходство над плацебо, которое не достигало статистической значимости, вероятно из-за недостаточной мощности исследования (Alamy и др. 2008) (F).

Резюме рекомендаций для специфической фобии

Рекомендации для лечения специфической фобии приводятся в Таблице 3.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)

Этот краткий обзор, главным образом, сосредоточен на лечении «чистого» ОКР и не касается расстройств ОКР-спектра, таких как тики, синдром Gilles-de-la-Tourette, трихотилломания, педиатрические аутоиммунные психоневрологические расстройства, связанные со стрептококковыми инфекциями (*так называемый*, PANDAS-синдром) и другие.

Лечение ОКР обычно ассоциируется с меньшей эффективностью терапии, чем лечение тревожных расстройств. Иногда достигается только частичная ремиссия.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Ряд исследований был выполнен, чтобы оценить эффективность СИОЗС в лечении ОКР.

– В тройном сравнительном исследовании эсциталопрам превосходил плацебо, также как и референсный препарат пароксетин (Stein и др. 2007b). В исследовании профилактики рецидивов пациентам с ОКР проводили открытое лечение эсциталопрамом в течение 16 недель, после чего ответившие на лечение были рандомизированы в группу плацебо или группу эсциталопрама. Пропорция пациентов, у которых развивался рецидив, была статистически значимо выше в группе плацебо (Fineberg и др. 2007) (A).

– *Флувоксамин* превосходил плацебо в ДСПК исследованиях (Goodman и др. 1989b, 1996; Hohagen и др. 1998; Nakatani и др. 2005) и в контролируемых исследованиях с кломипрамином (Milanfranchi и др. 1997; Mundo и др. 2000). Форма замедленного высвобождения также превосходила плацебо (Hollander и др. 2003c). В небольшом исследовании, мощность которого была, вероятно, недостаточной, флувоксамин значительно превосходил плацебо по двум из трех критериев улучшения симптомов ОКР (Jenike и др. 1990). Эффективность флувоксамина была также продемонстрирована в ДСПК исследованиях при лечении детей и подростков (Riddle и др. 1996, 2001) (A).

– *Флуоксетин* превосходил плацебо в двойных слепых исследованиях (Montgomery и др. 1993; Tollefson и др. 1994; Zitterl и др. 1999). В сравнении с кломипрамином эффективность для обоих лекарств была сопоставимой с незначительным преимуществом для кломипрамина (Lopez-Ibor и др. 1996). В однолетнем ДСПК исследовании только пациенты, получавшие наиболее высокие дозы флуоксетина (60 мг) продемонстрировали значительно более низкие показатели рецидивирования, однако мощность исследования была недостаточной (Romano и др. 2001). В сравнении флуоксетина и фенелзина с плацебо эффективность была продемонстрирована для флуоксетина, но не для ИМАО (Jenike и др. 1997). Эффективность флуоксетина была показана при лечении ОКР у детей и подростков в ДСПК исследованиях (Geller и др. 2001; Liebowitz и др. 2002b; Riddle и др. 1992) (A).

– *Пароксетин* был значительно эффективнее, чем плацебо и сопоставим по эффективности с кломипрамином (Zohar и Judge 1996). Также показано, что пароксетин был эффективен при ДСПК сравнении с эсциталопрамом (Stein и др. 2007b). Эффективность пароксетина также показана в исследовании профилактики рецидивов. Пациенты, которые получали открытое лечение пароксетином в течение 6 месяцев, после 12-недельного ДСПК исследования, были затем рандомизированы в группу пароксетина или группу плацебо. В группе пароксетина рецидивы были значительно менее частыми (Hollander и др. 2003a). Небольшое ДСПК исследование (Kamijima и др. 2004) доказывает, что пароксетин также эффективен для различных культур/этносов. Эффективность пароксетина при ОКР также показана в ДСПК исследовании у детей и подростков (Geller и др. 2004). В исследовании профилактики рецидивов дети и подростки с ОКР получали открытое лечение в течение 16 недель, а затем рандомизировались для приема пароксетина или плацебо в течение 16 недель. Исследование было не в состоянии различить плацебо и пароксетин по критерию – рецидивирование, возможно, потому что продолжительность была слишком короткой (Geller и др. 2003) (A).

– *Сертралин* был эффективен при ДСПК (Chouinard и др. 1990; Greist и др. 1995a; Kronig и др. 1999) и в контролируемом исследовании с кломипрамином (Bisserbe и др. 1997). Долгосрочные исследования показали эффективность свыше 1 года в ДСПК исследовании (Greist и др. 1995b) и в продолженном открытом лечении в течение года (Rasmussen и др. 1997). В исследовании профилактики рецидивов пациенты, которые соответствовали критериям эффективнос-

ти после 16-й и 52-й недели слепого исследования сертралина, рандомизировались для 28-недельного двойного слепого лечения сертралином и плацебо. Сертралин был значительно эффективнее, чем плацебо по двум из трех основных критериев эффективности (Koran и др. 2002). Эффективность сертралина продемонстрирована в исследованиях у детей и под-

ростков, страдающих ОКР (March и др. 1998; Педиатрическая Исследовательская группа Лечения ОКР 2004) (А).

– Циталопрам был эффективным в ДСПК исследовании (Montgomery и др. 2001) (В).

Рекомендации по дозировкам рассматриваются в Таблице 4. Как правило, для ОКР используются бо-

Таблица 4. ОКР: Открытые исследования и описание случаев

Расстройства	Препараты	Авторы	Эффективность
ОКР	Циталопрам	Koronen и др. 1997; Thomsen 1997	Да. Эффективный при ДСПК исследовании (В)
	СИОЗС Эсциталопрам	Galvao-de Almeida и др. 2007	Да. Эффективный при ДСПК исследовании (А)
	СИОЗСН венлафаксин, СИОЗС флуоксетин	Kocabasoglu и др. 2004	венлафаксин=флуоксетин
	СИОЗСН венлафаксин, ТЦА кломипрамин	Albert и др. 2002	Более низкая частота ответа у венлафаксина, чем у кломипрамина. Неоднородные результаты в ДСПК исследованиях (D)
	Добавление габапентин к СИОЗС	Onder и др. 2008	Нет (Е)
	Арипипразол	Connog и др. 2005	Да (С1)
	Галлюциноген псилоцибин	Moreno и др. 2006	Да (С1)
	Никотиновая жевательная резинка	Lundberg и др. 2004	Да (С1)
	Инфузия налоксона	Keuler и др. 1996	Нет (Е)
	Ципротерона ацетат	Casas и др. 1986	Да (С1)
Повторная транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS)	Greenberg и др. 1997 Mantovani и др. 2006	Да/частично (С1)	
ОКР у детей	Циталопрам	Thomsen 1997; Mukaddes и др. 2003	Да. Эффективный при ДСПК исследовании (В)
	Пароксетин	Rosenberg и др. 1999	Да. Эффективный при ДСПК исследовании (А)
	Сертралин	Wagner и др. 2003	Да. Эффективный при ДСПК исследовании (А)
	Глутамат антагонист рилузола	Grant и др. 2007	Да (С1)
Резистентное к лечению ОКР	СИОЗС циталопрам	Marazziti и др. 2001	Да (С1)
	Глутамат антагонист рилузола	Coric и др. 2005	Да (С1)
	Антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) мемантин	Pasquini и Biondi, 2006; Poyurovsky и др. 2005	Да (С2)
	Гонадотропин-релизинг гормон аналог трипторелина	Eriksson 2007	Да (С1)
	Налтрексон	Gade и др. submitted	Да (С2)
	СИОЗС циталопрам + ИОЗН ребокситин	Fontenelle и др. 2005	Да (С2)
	Добавление кломипрамина к СИОЗС	Pallanti и др. 1999	Да (С1)
	Добавление СИОЗС к кломипрамину	Ravizza и др. 1996	Да (С1)
	Добавление лития к кломипрамину*	Rasmussen 1984	Да (С1)
	Добавление буспирона к *СИОЗС	Jenike и др. 1991b; Markovitz и др. 1990	Да (С1)
	Добавление топирамата к СИОЗС	Hollander и Dell'Osso, 2006; Van Ameringen и др. 2006	Да (С1)
	Добавление N-ацетилцистеина к СИОЗС	Lafleur и др. 2006	Да (С2)
	Добавление атипичных антипсихотиков – арипипразол – оланзапин – пероспирон – кветиапин, или – рисперидон, к СИОЗС или кломипрамину	Agid и Lerer 1999; Atmaca и др. 2002; Bogan и др. 2005; Bogetto и др. 2000; da Rocha и Correa 2007; Dell'Osso и др. 2006; Francobandiera, 2001; Friedman и др. 2007b; Kawahara и др. 2000; Koran и др. 2000; Marazziti и Pallanti 1999; Marazziti и др. 2005; Mohr и др. 2002; Otsuka и др. 2007; Pfanner и др. 2000; Ravizza и др. 1996; Saxena и др. 1996; Stein и др. 1997; Storch и др. 2008; Weiss и др. 1999; Yoshimura и др. 2006	Да (С1)
	Добавление L-триптофана к кломипрамину или СИОЗС+пиндолол	Blier и Bergeron 1996; Rasmussen 1984	Да (С1)
	Добавление инозитола к СИОЗС	Seedat и Stein 1999	Нет (Е)
ЭСТ	Gruber 1971; Husain и др. 1993; Khanna и др. 1988; Maletzky и др. 1994; Mellman и Gorman 1984	Да (С1)	
ОКР у резистентных к лечению детей	Добавление клоназепам или рисперидона к СИОЗС	Leonard и др. 1994	Да (С2)
	Добавление рисперидона к СИОЗС	Fitzgerald и др. 1999	Да (С2)

более высокие дозы антидепрессантов, чем при других тревожных расстройствах или большой депрессии. Сравнительные исследования с препаратом сравнения в фиксированной дозе имеют неоднородные результаты в отношении дозозависимости эффекта для СИОЗС; более высокие дозы ассоциировались с большей эффективностью в большинстве (Hollander и др. 2003a; Montgomery и др. 1993; Romano и др. 2001; Stein и др. 2007b), но не во всех исследованиях (Greist и др. 1995b; Tollefson и др. 1994). В исследовании Montgomery и др. более высокие дозы циталопрама оказались более эффективными по вторичным, но не первичным показателям эффективности (Montgomery и др. 2001). Однако в этих клинических исследованиях использовались только дозы в пределах нормального диапазона. У не отвечающих на лечение пациентов (нон-респондеры), более выраженное улучшение было отмечено на более высоких дозах (см. ниже).

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

Эффективность показана для ТЦА кломипрамина в ДСПК исследованиях (Совместная Исследовательская группа кломипрамина 1991; DeVeugh Geiss и др. 1989; Thoren и др. 1980) и в исследованиях с препаратом сравнения (Milanfranchi и др. 1997) (см. (Piccinelli и др. 1995) для обзора). В однолетнем ДСПК исследовании кломипрамин продемонстрировал такую же эффективность, как в краткосрочных исследованиях (Katz и др. 1990). Эффективность кломипрамина также продемонстрирована в ДСПК исследованиях у детей и подростков с ОКР (DeVeugh-Geiss и др. 1992; Flament и др. 1985) (A).

Доступные результаты, основанные на восьми непосредственных сравнениях, доказывают, что нет никаких различий в эффективности между кломипрамином и СИОЗС (Zohar и Kindler 1992), но противоречат другим исследованиям без прямого (head-to-head) сравнения, которые предполагают, что у кломипрамина была большая «антиобсессивная» эффективность, чем у СИОЗС (Abramowitz 1997; Bisserbe и др. 1997; Greist и др. 1995c; Piccinelli и др. 1995; Pigott и Seay 1999; Todorov и др. 2000). Некоторые прямые сравнения предполагают, что СИОЗС переносятся лучше, чем кломипрамин, и имеют такую же эффективность (Bisserbe и др. 1997; Milanfranchi и др. 1997; Mundo и др. 2000; Zohar и Judge 1996; Zohar 2008).

Профиль обратного захвата 5-НТ, видимо, имеет решающее значение для эффективности при ОКР, поскольку ТЦА с преимущественным 5-НТ ингибированием обратного захвата, такие как кломипрамин, более эффективны чем дезипрамин, препарат, блокирующий преимущественно обратный захват норадреналина (Zohar и Insel 1987).

Другие лекарственные средства

– ИМАО *фенелзин* был столь же эффективен, как и кломипрамин в одном небольшом исследовании (Vallejo и др. 1992), но менее эффективен, чем флуоксетин и не лучше, чем плацебо в другом исследовании (Jenike и др. 1997) (D).

– *Миртазапин* превосходил плацебо в двойной слепой период отмены после открытого исследования (Kogan и др. 2005b) (B). Добавление миртазапина

к циталопраму не приводило к увеличению эффективности при сравнении с добавлением плацебо, но было связано с более быстрым началом проявления эффективности, согласно результатам слепого исследования (Pallanti и др. 2004).

– В ДСПК исследовании *венлафаксин* не был эффективным; однако, объем выборки, доза и продолжительность исследования были недостаточны в этом исследовании (Yagura-Tobias и Neziroglu 1996). Хотя у большего числа пациентов наблюдалось улучшение при лечении венлафаксином в сравнении с плацебо, в то же время у значительного числа пациентов, получавших активный препарат, наблюдалось усиление симптоматики. В двойном слепом перекрестном исследовании без плацебо венлафаксин был столь же эффективен, как пароксетин (Denys и др. 2003) (D).

– Предшественник вторичного мессенджера *инозит* превосходил плацебо в перекрестном исследовании, включавшем 13 пациентов, но эти результаты должны быть расценены как предварительные из-за малого объема выборки (Fux и др. 1996). В перекрестном ДСПК исследовании с 10-ю пациентами не было обнаружено никакого существенного различия между двумя фазами лечения (Fux и др. 1999) (D).

– ДСПК исследование было не доказало эффективность *Зверобоя* при ОКР (Kobak и др. 2005) (E).

Ингибирование обратного захвата серотонина, считается необходимым условием эффективности для препарата при лечении ОКР. В прямых сравнениях препараты с преобладающим ингибированием обратного захвата норадреналина, такие как дезипрамин (Hoehn-Saric и др. 2000; Leonard и др. 1989) или нортриптилин (Thoren и др. 1980), были менее эффективны, чем средства с компонентом обратного захвата серотонина.

Долгосрочное лечение

ОКР требует длительного лечения. В исследованиях долгосрочной терапии и профилактики рецидивов эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин и кломипрамин, превосходили плацебо (см. выше ссылки).

В рамках острой фазы лечения эффект терапии СИОЗС характеризуется как парциальный. Между 30 и 60% случаев в острой фазе ДСПК исследования достигли клинически значимого уровня улучшения. Однако согласно ДСПК исследованию, число случаев положительного эффекта увеличивалось до 70% к 24 неделе (Stein и др. 2007b). Во время открытой фазы ДСПК исследования по профилактике рецидивов 78% случаев достигли показателей клинической эффективности к 16-ти недельной конечной точке (Fineberg и др. 2007). Преимущества могут даже накапливаться в течение, по крайней мере, 2-х лет (Rasmussen и др. 1997).

В 7-ми летней продолженной фазе исследования после этапа рандомизированного лечения КПТ в комбинации с флувоксамином или с плацебо 29 из 30 пациентов все еще нуждались в дополнительной психотерапии и/или лечении. Это может указывать на то, что пациенты с ОКР обычно требуют продолжительного поддерживающего лечения (Rufert и др. 2005).

Вместе взятые, эти результаты доказывают, что ОКР требует долгосрочного лечения с эффектив-

ным уровнем дозы, и что продолжение терапии СИОЗС защищает пациентов от рецидива. Вероятность сохранения достигнутого эффекта на более низкой дозе или после прекращения приема препарата у некоторых пациентов следует взвесить против других возможных вариантов, когда восстановление лечения после рецидива может быть связано с более низкой эффективностью терапии.

Лечение ОКР у детей и подростков

Подобно лечению взрослых, эффективность СИОЗС флувоксамина, флуоксетина, пароксетина и сертралина и ТЦА кломипрамина подтверждена в исследованиях с детьми и подростками, страдающими ОКР (см. выше). Что касается доз СИОЗС, было предложено, осуществлять поддерживающее лечение средними и высокими дозами (Romano и др. 2001).

Стратегии усиления были опробованы при лечении резистентных случаев (Таблица 4).

Нефармакологическое лечение ОКР у детей основано на психосоциальных интервенциях, таких как семейное образование и КПТ. Поведенческие стратегии лечения, включая экспозицию и профилактику рецидивов, считают наиболее эффективными (Rapoport и Inoff-Germain 2000).

При сравнении КПТ, сертралина, комбинации КПТ и сертралина или таблеток плацебо, все группы активного лечения превосходили плацебо. Комбинированное лечение также превосходило монотерапию КПТ и монотерапию сертралином, которые не отличались друг от друга (Педиатрическая Исследовательская группа Лечение ОКР 2004).

Терапевтически резистентное ОКР

Приблизительно у 40% пациентов с ОКР, лечившихся СИОЗС, не достигалось полной ремиссии, и у них сохранялись существенно выраженные симптомы.

В двух исследованиях у нон-респондеров использовались дозы выше нормального диапазона. В двойном слепом исследовании эффективность сертралина в дозе 200 мг/сут. сравнивалась с эффективностью использования более высоких дозировок (250–400 мг/сут.). В группе высоких доз было показано более существенное улучшение (Ninan и др. 2006).

В открытом исследовании пациенты, которые не отвечали на эсциталопрам 20 мг/сут., показали улучшение после увеличения дозировки (максимально 50 мг/сут.) (Rabinowitz и др. 2008).

Много альтернативных методов лечения, некоторые из которых были экспериментальными, опробованы в этих, иногда безнадежных случаях.

– В двойных слепых исследованиях *внутривенный кломипрамин* был эффективнее, чем пероральный кломипрамин (Fallon и др. 1998; Koran и др. 1997) (B).

– Аугментацию антидепрессантов можно попробовать у пациентов с частичным ответом или непереносимостью высоких доз антидепрессанта. Ряд исследований оценивали эффективность антипсихотиков для аугментации при лечении ОКР резистентного к СИОЗС. В ДСПК исследовании было доказано,

что добавление галоперидола к СИОЗС (McDougle и др. 1994) обеспечивало улучшение, особенно у пациентов с коморбидными хроническими тиковыми расстройствами (B). В ДСПК исследованиях комбинации атипичных антипсихотиков кветиапина, оланзапина и рисперидона с СИОЗС были более эффективными, чем монотерапия СИОЗС (Bystritsky и др. 2004; Denys и др. 2004a; Erzegovesi и др. 2005; Hollander и др. 2003b; McDougle и др. 2000; Shapiro и др. 2004) (B). В небольшом исследовании добавление кветиапина к СИОЗС было эффективнее, чем добавление плацебо, однако, различие не достигало статистической значимости (Fineberg и др. 2005). Одно исследование не показало преимущества аугментации кветиапином (Carey и др. 2005) (E). В двойном слепом перекрестном исследовании и галоперидол, и рисперидон были одинаково эффективны при добавлении к СИОЗС (Li и др. 2005). Сравнение рисперидона и оланзапина в качестве препаратов аугментации СИОЗС не показало различия между ними (Maina и др. 2008). Все мета-анализы, взятые вместе, продемонстрировали положительный эффект аугментации антипсихотиками (Bloch и др. 2006; Fineberg и др. 2006; Skaripinakis и др. 2007). У подгруппы пациентов ОКР с коморбидными тиками был особенно выраженный эффект на такую терапию. Другие пациенты, у которых наблюдалось повышение эффективности при использовании комбинированной терапии, отличались низкой критичностью (Hollander и др. 2003b) и коморбидными шизотипическими расстройствами личности (Bogetto и др. 2000; McDougle и др. 1990). Имеются также данные, показывающие, что пациентов с ОКР надо лечить максимально переносимыми дозами СИОЗС, по крайней мере, 3 месяца, прежде чем начинать антипсихотическую терапию, всвязи с высокими показателями эффективности длительной монотерапии СИОЗС. Только у одной трети резистентных к лечению пациентов с ОКР достигался значимый эффект аугментации антипсихотиками. В итоге, согласно обзору (Bloch и др. 2006), имеются достаточные доказательства, демонстрирующие эффективность галоперидола и рисперидона, однако, доказательства эффективности кветиапина и оланзапина являются предварительными. Примечательно, что имеется несколько описаний клинических случаев больных шизофренией с симптомами ОКР, которые были индуцированы антипсихотическими средствами (Zohar и др. 2006).

– ДСПК исследование не продемонстрировало дополнительного эффекта аугментации буспироном кломипрамина (Pigott и др. 1992) (E).

– Добавление пиндолола к лечению пароксетином было успешным в ДСПК исследовании (Dannon и др. 2000) (B), но добавление пиндолола к флувоксамину не оказывало никакого эффекта (Mundo и др. 1998) (E).

– В небольшом двойном слепом перекрестном исследовании (n = 28) пациенты, резистентные к лечению кломипрамином, достигали улучшения на бензодиазепине клоназепаме (Hewlett и др. 1992) (C1).

Добавление клоназепама к сертралину не было эффективным в ДСПК исследовании (Crockett и др. 2004) (E).

– В двойном слепом перекрестном исследовании сравнивались морфин, лоразепам и плацебо у резистентных пациентов с ОКР. Только один пациент

на морфине продемонстрировал достаточный ответ (Koran и др. 2005a) (С2).

– В небольшом перекрестном ДСПК исследовании, включавшем 10 пациентов с резистентностью к терапии, антагонист опиата налтрексон не улучшал симптомы ОКР, а даже привел к усилению тревоги и депрессии (Amiaz и др. 2008) (Е).

– В ДСПК исследовании была отмечена статистически значимая редукция симптомов после augmentation литием текущего лечения флувоксамином, хотя, у большинства пациентов не было клинически значимого эффекта (McDougle и др. 1991) (Е).

Имеется только несколько исследований «переключения», то есть исследований, которые изучают перевод с одного препарата на другой.

В одном двойном слепом исследовании перевод с венлафаксина на пароксетин и наоборот проводился у нон-респондеров. В целом, у 42% пациентов наблюдалось улучшение после переключения; 56% венлафаксин-нон-респондеров продемонстрировали улучшение на пароксетине.

Напротив, только у 19% пароксетин-нон-респондеров наблюдалось улучшение от переключения (Denys и др. 2004b). В описании серии случаев переключения с СИОЗС на СИОЗС дулоксетин был эффективен у многих резистентных к лечению пациентов (Dell'osso и др. 2008).

Нефармакологическое лечение

Когнитивно-поведенческая (КПТ) / экспозиция и предотвращение реакций (ERP). КПТ и экспозиция и ERP были изучены в клинических исследованиях у пациентов с ОКР.

Два исследования показали эффективность КПТ по сравнению с waiting list condition (Cordioli и др. 2003; Freeston и др. 1997). Кроме того, у детей и подростков метод ЭПР превосходил waiting list condition (Bolton и Perrin 2008).

Контролируемые исследования, сравнивавшие КПТ или ERP с контролем «психологического плацебо», редки. В одном исследовании поведенческая терапия, проводившаяся клиницистом, сравнивалась с поведенческой терапией через интернет-телефон и релаксацией, как с контрольной группой.

Поведенческая терапия, проводившаяся клиницистом, была более эффективной, чем интернет-терапия, и оба метода КПТ были эффективнее, чем релаксация (Greist и др. 2002). В другом исследовании ERP превосходил «ведение тревоги», как контрольную группу, но в исследование были включены только 18 пациентов (Lindsay и др. 1997). В одном исследовании ERP превосходил таблетки плацебо (Foa и др. 2005).

По большей части элементы когнитивной терапии и ERP объединены в клинических установках. Некоторые исследования оценивали, отличаются ли эти методы по эффективности. КПТ превосходил ERP в одном исследовании (van Oppen и др. 1995), тогда как в других исследованиях было обнаружено, что КПТ и ERP были равными (McLean и др. 2001; Vogel и Gotestam 2004; Whittal и др. 2005).

Значительное число пациентов с ОКР отказывается от лечения, или они рано прерывают лечебные программы, потому что боятся высоких уровней отвлекающего действия или тревоги, или даже «магических»

последствий, если не выполняются ритуалы. Более того, даже среди тех, кто действительно заканчивает лечение, большое число пациентов не отвечает на лечение. Лечение КПТ требует триады – специалиста по лечению ОКР, сильной мотивации и комплаентности пациента, а также существенных вложений времени.

Сравнения психологических и фармакологических методов лечения и их комбинации

Результаты исследований, сравнивающих лекарства (кломипрамин или СИОЗС) с КПТ или ERP, трудно интерпретировать.

В одном исследовании со сложным перекрестным дизайном, в котором фигурировали кломипрамин, плацебо, экспозиция *in vivo* и релаксация, как кломипрамин, так и экспозиция, имели положительное влияние на различные симптомы ОКР (Marks и др. 1980). В другом сложном исследовании, включавшем самоэкспозицию, кломипрамин и экспозицию с врачебной помощью, самоэкспозиция была самой сильной; кломипрамин играл ограниченную вспомогательную роль, и экспозиция с врачебной помощью была последней (Marks и др. 1988). Сравнение флувоксамина с антиэкспозицией, флувоксамина с экспозицией, или плацебо с экспозицией, было трудно интерпретировать.

Как флувоксамин, так и экспозиция, уменьшали различные симптомы ОКР и продемонстрировали некоторые транзиторные синергичные эффекты (Cottraux и др. 1990; Cottraux и др. 1993). Комбинация СИОЗС флувоксамина с КПТ ассоциировалась с более высокой частотой эффекта, чем одна КПТ (Hohagen и др. 1998). В перекрестном сравнении когнитивной психотерапии, экспозиции, флувоксамина плюс когнитивная психотерапия, флувоксамина плюс экспозиция и, в качестве контроля, «waiting list condition», все четыре варианта лечения были одинаково эффективны (van Balkom и др. 1998). Однако размеры выборки, возможно, были слишком малы, чтобы обнаружить различия. Кроме того, группы комбинированного лечения получили только 10 сеансов терапии, которые начинались после 8 недель лечения флувоксамином, тогда как группы, получавшие экспозицию или только когнитивную терапию, получили 16 сеансов терапии. В двойном слепом исследовании, сравнивавшем экспозицию и предотвращение ритуалов, кломипрамин, их комбинацию (экспозиция и предотвращение ритуалов плюс кломипрамин) и таблетки плацебо, эффект экспозиции и предотвращение ритуалов не отличался от эффекта экспозиции и предотвращение ритуалов плюс кломипрамин, и оба метода превосходили монотерапию кломипрамином (Foa и др. 2005). Однако не было никакого контроля для экспозиции, это ограничивает валидность результатов. Одно исследование сравнило КПТ ± таблетки плацебо, аутогенную тренировку (психологическое плацебо для ОКР) ± флувоксамин и аутогенную тренировку ± таблетки плацебо. У пациентов в группе КПТ было самое высокое число баллов улучшения, затем следовал флувоксамин, который значительно превосходил плацебо (Nakatani и др. 2005).

В продолженном периоде исследования сравнивались: одна когнитивная терапия, только экспози-

ция *in vivo* с ERP, и КПТ (или КТ или ERP) в комбинации с флувоксамином. Спустя 5 лет 54% участников больше не отвечали критериям ОКР. Долгосрочный результат не отличался между тремя группами лечения. По сравнению с пациентами, получающими только когнитивную терапию, значительно больше пациентов, получающих КПТ с флувоксамином, использовало антидепрессанты 5 лет спустя (van Oppen и др. 2005).

При сравнении КПТ и сертралина, КПТ была более эффективной (Sousa и др. 2006). Однако дозировка сертралина в этом исследовании не превышала 100 мг/сут., и отсутствовал контроль времени врача, проводившего КПТ. Два небольших исследования сравнивали КПТ, КПТ плюс медикаментозная терапия, изолированная медикаментозная терапия и плацебо. В первом протоколе 21 пациент был рандомизирован в группу флувоксамина или плацебо, для лечения в течение 5-месячного периода. Обе группы впоследствии получали КПТ в течение еще 5 месяцев. Во втором протоколе 22 пациента получали КПТ; одна группа была уже стабилизирована на антидепрессанте, вторая группа не подвергалась воздействию препаратов. Все виды активного лечения показали клиническое улучшение. Не было никакого различия в ответе на КПТ, независимо от того, получали ли участники ранее медикаментозное лечение или плацебо. КПТ имела более специфический «антиобсессивный» эффект, чем медикаментозное лечение, но КПТ плюс медикаментозное лечение продемонстрировало наиболее полное клиническое улучшение (O'Connor и др. 2006). В исследовании, сравнивавшем добавление КПТ к медикаментозному лечению с одним только медикаментозным лечением, бо́льшая эффективность наблюдалась в группе комбинаций. Однако для КПТ контроль не проводился (Tepper и др. 2005). Нон-респондеры на препарат показали улучшение с КПТ в неконтролируемом исследовании (Tolin и др. 2004).

В натуралистическом периоде 6–43 месяцев наблюдения пациентов, получавших флувоксамин или кломипрамин, КПТ/ERP, или ERP с параллельным лечением СИОЗС, не было обнаружено никаких различий в тяжести симптомов ОКР среди этих трех групп (Nembee и др. 2003). Продолжение исследования (12 недель после прекращения лечения), продемонстрировало более низкие показатели рецидивирования у респондеров к одной только экспозиции или экспозиции плюс кломипрамин, по сравнению с респондерами к одному только кломипрамину (Simpson и др. 2004).

Исследования, сравнивавшие лекарства и КПТ у детей и подростков, описаны в секции («ОКР у детей и подростков»).

d-Циклосерин, глутаматергический парциальный агонист N-метил-d-аспартата (NMDA), может облегчить обучение для исчезновения страхов у животных и людей. Существовала гипотеза, что *d*-циклосерин может увеличивать эффекты КПТ. Однако результаты ДСПК исследований ОКР были неутешительными (Kushner и др. 2007; Storch и др. 2007; Wilhelm и др. 2008) (E).

В итоге, результаты исследований, сравнивающих лекарственные препараты (кломипрамин или СИОЗС) с КПТ или ERP, не являются окончательными. Возникает впечатление, что нет никакого четкого преимущества для любой из стратегий. Примени-

мость комбинации обоих методов не была четко поддержана или отклонена, клиническая полезность экспозиции при любом тревожном расстройстве и также при ОКР кажется бесспорной. Каждый отдельный пациент с плохим ответом должен попробовать лечение обоими методами. По мере увеличения тяжести ОКР, может быть желательным добавление медикаментозных средств (Cottraux и др. 2005).

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Клинический консенсус состоит в том, что роль ЭСТ в лечении ОКР ограничена симптоматическим лечением коморбидных с ОКР состояний, а именно, депрессии, кататонии и т.д., и могло бы быть полезным для этих симптомов, а не для основной патологии ОКР. ЭСТ пробовали применять в ряде исследований у пациентов с ОКР (Таблица 4). Эти неконтролируемые исследования показали ответ, по крайней мере, у некоторых из пациентов.

Повторная транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS)

В двойных слепых исследованиях с фиктивной rTMS в качестве контроля rTMS по левой дорсолатеральной предлобной коре была неэффективной (Prasko и др. 2006b; Sachdev и др. 2007). Также, правосторонняя предлобная rTMS не приводила к существенному улучшению при ОКР, и мало отличалась от фиктивного лечения. Использование относительно нецентральной катушки в форме слезинки ограничивает интерпретацию результатов (Alonso и др. 2001). В одном исследовании значительно уменьшались навязчивые побуждения, но не обсессии, а позитивное настроение умеренно увеличивалось при правосторонней боковой предлобной rTMS, но не после левой rTMS или затылочной rTMS (Greenberg и др. 1997).

Нейрохирургия

Нейрохирургия может быть вариантом лечения в тяжелых случаях ОКР, если все другие доступные терапевтические подходы опробованы без успеха. Доступны только открытые (неослепленные) исследования, которые показали улучшение после

- билатеральной передней капсулотомии (Lippitz и др. 1999; Lopez Ibor и Lopez-Ibor Alino 1975; Mindus и др. 1990, 1999; Oliver и др. 2003; Ruck, 2006; Skoog и Skoog 1999),
- цингулотомии (Baer и др. 1995; Dougherty и др. 2002; Jenike и др. 1991a; Kim и др. 2003; Richter и др. 2004),
- лимбической лейкотомии (Cumming и др. 1995; Hay и др. 1993; Montoya и др. 2002; Sachdev и Hay 1995),
- субкаудальной трактотомии (Hodgkiss и др. 1995; Woerdeman и др. 2006) или
- таламотомии/паллидотомии (Jeanmonod и др. 2003).

Побочные эффекты могут варьировать в зависимости от хирургической техники. Для некоторых пациентов они могут быть особенно тяжелыми (включая головную боль, увеличение/снижение массы тела, тошноту/рвоту, нарушения мочеиспускания, бессон-

ницу, апатию, гипоманию, транзиторные галлюцинации, эпилептические судороги, прогрессивное нарушение поведения; снижение интеллекта, эмоций, памяти и когнитивных функций; смерть в результате самоубийства). При длительном наблюдении пяти пациентов после нейрохирургии у всех пациентов не удалось поддержать улучшения, достигнутого после операции, и у них вновь возникли рецидивы. Кроме того, у них развилась депрессия с суицидальными идеями или попытками (Yagura-Tobias и др. 2000). В долгосрочном продолжении исследования из 25 последовательных ОКР-капсулотомий только два пациента достигли ремиссии, в то время как серьезные побочные эффекты наблюдались у значительного числа пациентов (Ruck 2006). Согласно этим исследованиям, соотношение риск-польза для капсулотомии по поводу ОКР является неприемлемым.

Появление гамма ножа в радиохирургии (передняя капсулотомия) для ОКР позволяет применять дизайн контролируемых слепых исследований. Предварительные результаты были обещающими (Lopes и др. 2008).

Доступность обратимых и приспособляемых ГМС может привести к уменьшению использования абляционных нейрохирургических вмешательств. Однако нейрохирургические вмешательства все еще могут представлять потенциально эффективную альтернативу для некоторых тщательно отобранных пациентов с очень тяжелым и рефрактерным ОКР.

Глубокая мозговая стимуляция (ГМС)

Глубокая мозговая стимуляция – это новая многообещающая технология, которая была опробована в неврологии, как правило на пациентах наиболее позднего возраста. Польза ГМС при ОКР все еще нуждается в оценке. ГМС – это неабляционная нейрохирургия, а раз так, это подразумевает операцию на мозге.

В описании серии клинических случаев ГМС в обеих передних лимбах внутренних капсул были успешными (Anderson и Ahmed 2003; Gabriels и др. 2003; Nuttin и др. 1999; Nuttin и др. 2003). ГМС передних лимбов внутренней капсулы оставалась эффективной спустя три года, согласно результатам открытого исследования (Greenberg и др. 2006). ГМС вентрального хвостатого ядра была эффективной при лечении пациента с обсессивно-компульсивным расстройством и большой депрессией (Aouizerate и др. 2004). У одного из четырех пациентов с ОКР, резистентной к терапии, было отмечено драматическое улучшение (Abelson и др. 2005). При использовании правого ядра Accumbens, как цели для ГМС, были отмечены улучшения при ОКР (Sturm и др. 2003).

Резюме рекомендаций для лечения ОКР

Рекомендации лечения для ОКР представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Резюме Рекомендаций для лечения ОКР

Степень рекомендации	Категория доказательств	Лечение
1	A	– СИОЗС (Эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин и сертралин) являются лечением первой линии ОКР
2	A	– ТЦА кломипрамин одинаково эффективен, но хуже переносится чем СИОЗС
3	B	– Циталопрам и мirtазапин были эффективными в ДСПК исследованиях – В лечении резистентных случаев, внутривенный кломипрамина был более эффективным, чем пероральный кломипрамин, а комбинация антипсихотиков галоперидола, кветиапина, оланзапина и рisperидона с СИОЗС была более эффективной, чем монотерапия СИОЗС
4	C1	– Согласно открытым исследованиям, следующее лечение было эффективно: арипипразол и некоторые виды экспериментального лечения, такие как, ацетат ципротерона, галлюциноген псилоцибин, и никотиновая жевательная резинка – В лечении резистентных случаев, следующие лекарства были успешными: антагонист глутамата рилузол, антагонист рецепторов NMDA мемантин и гонадотропин-релизинг гормон аналог трипторелина, СИОЗС Циталопрам+ ИОЗН ребоксетин, добавление кломипрамина к СИОЗС или наоборот, добавление лития к кломипрамину, добавление бупирона к СИОЗС, добавление топирамата к СИОЗС, и добавление L-триптофана к кломипрамину или к СИОЗС + пиндолол
5	D	– результаты по эффективности ИМАО фенелзина, СИОЗСН венлафаксина, и предшественника вторичного мессенджера инозита были неоднородными
Нефармакологическое лечение		– КПТ/ERP более эффективна, чем «список ожидающих лечения», и превосходит психологическое плацебо/таблетки плацебо – Применимость комбинации КПТ/ERP и лекарств не была ясно поддержана или отклонена. – ЭСТ может быть эффективной у некоторых пациентов, но должна быть ограничена тщательно отобранными, рефрактерными к лечению пациентами, страдающими от ОКР. Это может быть полезно при лечении некоторых релевантных симптомов у определенных пациентов, то есть депрессия, приводящая к нетрудоспособности, кататония и т.д. – Результаты с повторной транскраниальной магнитной стимуляцией (rTMS) были главным образом отрицательными – Нейрохирургия и глубокая мозговая стимуляция (ГМС) опробована в неконтролируемых исследованиях на нескольких пациентах Результаты были смешанными. Однако эти процедуры могут представлять потенциально эффективную альтернативу для некоторых тщательно отобранных пациентов с очень тяжелым ОКР. Некоторые авторы находят, что соотношение риск-польза для капсулотомии по поводу ОКР, является неприемлемым.

Продолжение Рекомендаций будет публиковаться в следующем выпуске.