

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

Первый Пересмотр

B. Bandelow, J. Zohar, E. Hollander, S. Kasper, H.-J. Moller и WFSBP 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 2

РЕЗЮМЕ: В настоящем выпуске журнала продолжается публикация Рекомендаций по фармакотерапии тревожных расстройств, разработанных рабочей группой Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии (WFSBP). Часть 2 охватывает Рекомендации по терапии панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства. Из текста этого раздела исключены препараты, не зарегистрированные в России.

Полная библиография к Рекомендациям публикуется на сайте журнала.

Настоящие Рекомендации адресованы всем работникам здравоохранения, оказывающим первичную и специализированную помощь.

Паническое расстройство (ПР) и агорафобия (АФ)

При острой панической атаке в большинстве случаев бывает достаточно успокоить пациента. При тяжелых атаках могут быть необходимы бензодиазепины короткого действия (например, растворимые таблетки).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Эффективность СИОЗС при ПР была доказана во многих контролируемых исследованиях, и они считаются препаратами первого ряда для лечения этого расстройства.

– *Циталопрам* был эффективен в плацебо-контролируемом исследовании, сравнительном контролируемом исследовании (Wade и др. 1997) и одном сравнении с флуоксетином (Amore и др. 1999b). В исследовании профилактики рецидивов свыше 52 недель препарат превосходил плацебо и был столь же эффективен как ТЦА кломипрамин (Lerola и др. 1998). В долгосрочном исследовании, которое включало 24 недели двойного слепого лечения и еще 26 недель открытого периода, циталопрам был столь же эффективен, как флуоксетин (Amore и др. 1999b) (А).

– Эсциталопрам продемонстрировал эффективность в контролируемом сравнительном с циталопрамом и плацебо исследовании (Bandelow и др. 2007b;

Stahl и др. 2003). Эсциталопрам – это S-энантиомер рацемата циталопрама, поэтому результаты клинических исследований с циталопрамом могут быть экстраполированы на эсциталопрам (А).

– *Флувоксамин* показал эффективность во многих двойных-слепых плацебо контролируемых исследованиях (ДСПКИ) (Asnis и др. 2001; Black и др. 1993; de Beurs и др. 1995; den Boer и Westenberg 1990; Hoehn-Saric и др. 1993; Pols и др. 1993). В одном исследовании флувоксамин и препарат сравнения имипрамин были эффективнее плацебо и равноэффективны (Bakish и др. 1996). Одно небольшое исследование не показало превосходства по сравнению с плацебо по главному критерию эффективности, но по другим показателям превосходство было доказано (Sandmann и др. 1998). Другое исследование не показало эффективность флувоксамина, но продемонстрировало выраженный эффект имипрамина по сравнению с плацебо (Nair и др. 1996) (А).

– *Флуоксетин* был эффективен в ДСПКИ (Michelson и др. 1998, 2001) и контролируемых исследованиях с активным препаратом сравнения (Amore и др. 1999b; Bystritsky и др. 1994). В 26-недельном долгосрочном исследовании он был столь же эффективен, как имипрамин (Amore и др. 1999a). В 52-недельном долгосрочном исследовании он был столь же эффективен, как ОИМАО моклобемид (Tiller и др. 1999) (А).

– *Пароксетин* показал эффективность в ДСПКИ (Ballenger и др. 1998; Oehrberg и др. 1995; Pollack и Doyle 2003; Sheehan и др. 2005) и контролируемых исследованиях с препаратом сравнения (Bakker и др. 1999; Bandelow и др. 2004; Lecrubier и др. 1997;

Начало статьи см. в № 3 за 2011 год.

Oehrberg и др. 1995; Pollack и др. 2007b; Wedekind и др., подано в печать). В исследовании профилактики рецидивов свыше 36 недель он был столь же эффективен, как ТЦА кломипрамин (Lecrubier и др. 1997) (А).

Сертралин также был эффективен в ДСПКИ исследованиях (Londborg и др. 1998; Pohl и др. 1998; Pollack и др. 1998) и одном сравнительном исследовании (Bandelow и др. 2004). В исследовании профилактики рецидивов свыше 26 недель, которое затем продолжалось в режиме открытого исследования более года, сертралин превосходил плацебо (Rapaport и др. 2001). В другом исследовании профилактики рецидивов пациенты, ответившие на терапию в 8-недельном ДСПКИ, были снова рандомизированы в группу сертралина или плацебо. Сертралин превосходил плацебо по большинству оценочных критериев, кроме основного критерия эффективности – частота рецидивов (Kamijima и др. 2005). В долгосрочном исследовании свыше 26 недель сертралин превосходил плацебо и был столь же эффективен, как имипрамин у пациентов с ПР и коморбидной депрессией (Lepola и др. 2003) (А).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина–норадреналина (СИОЗСН)

Эффективность венлафаксина была продемонстрирована в ДСПКИ (Bradwejn и др. 2005; Pollack и др. 1996). В этом исследовании венлафаксин не приводил у уменьшению доли пациентов с полным подавлением атак, имеющих развернутый симптомокомплекс, однако, наблюдалось снижение средней частоты панических атак и увеличение доли пациентов с полным подавлением не развернутых атак, а также большая частота достижения эффекта и ремиссии, редукция тревоги ожидания, страха и поведения избегания. В двух исследованиях венлафаксин был эффективнее плацебо и был столь же эффективен, как препарат сравнения пароксетин (Pollack и др. 2007а, б). В исследовании профилактики рецидивов после 12 недель открытого лечения венлафаксином пациенты включались в 26-недельное ДСПКИ (Ferguson и др. 2007). Венлафаксин был более эффективным, чем плацебо для профилактики рецидивов (А).

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

Лечение ТЦА приводило к улучшению состояния пациентов с ПР. Это показано для имипрамина и кломипрамина.

– *Имипрамин* был эффективен в ДСПКИ (Klein 1964; Zitrin и др. 1980, 1983) и контролируемых исследованиях с препаратом сравнения (CNCPS 1992; Naig и др. 1996; Sheehan и др. 1990; Uhlenhuth и др. 1989). В исследовании профилактики рецидивов (8 недель купирующей терапии с последующим периодом – 35 недель профилактики рецидивов), препарат превосходил плацебо и был столь же эффективен, как альпразол (Curtis и др. 1993). В другом исследовании профилактики рецидивов он был столь же эффективен, как алпразолам в 8-недельном двойном-слепом плацебо контролируемом периоде купирующей терапии и менее эффективен по сравнению с алпразоламом в 26-недельном

двойном-слепом плацебо контролируемом периоде продолженной терапии (Rickels и Schweizer 1998). В 26-недельном профилактическом исследовании он был столь же эффективен, как флуоксетин (Amore и др. 1999а) (А).

– *Кломипрамин* также показал эффективность в ДСПКИ (Bandelow и др. 2000; Джонстон и др. 1988) и контролируемых сравнительных исследованиях (Cassano и др. 1988; Fahy и др. 1992; Lecrubier и др. 1997; Modigh и др. 1992; Wade и др. 1997). В исследовании профилактики рецидивов свыше 36 недель он был столь же эффективен, как СИОЗС пароксетин (Lecrubier и Judge 1997) (А).

В целом, частота побочных эффектов была выше для ТЦА, чем для антидепрессантов нового поколения, таких как СИОЗС (Amore и др. 1999а; Bakish и др. 1996; Bakker и др. 1999; Bystritsky и др. 1994; Lecrubier и Judge 1997; Lepola и др. 1998; Wade и др. 1997). Их следует назначать в первую очередь до начала использования ТЦА.

Бензодиазепины

Эффективность бензодиазепинов при ПР доказана в нескольких клинических контролируемых исследованиях.

– *Алпразолам* превосходил плацебо и был столь же эффективен, как препараты сравнения в ряде исследований (Andersch и др. 1991; Ballenger и др. 1988; CNCPS 1992; Lydiard и др. 1992; Noyes и др. 1996; Uhlenhuth и др. 1989). В исследовании профилактики рецидивов (8 недель – купирующая терапия, с последующими 35-ю неделями профилактики рецидивов) он превосходил плацебо и был столь же эффективен, как имипрамин (Curtis и др. 1993). В другом исследовании профилактики рецидивов он был столь же эффективен, как имипрамин при 8-недельном ДСПКИ исследовании острой фазы, и более эффективным, чем имипрамин в 26-недельном ДСПКИ исследовании (продленная фаза) (Rickels и Schweizer 1998) (А).

– *Клоназепам* был эффективен в ДСПКИ (Beauchair и др. 1994; Dyukova и др. 1992; Moroz и Rosenbaum 1999; Rosenbaum и др. 1997) и одном плацебо-контролируемом исследовании с активным препаратом сравнения (Tesar и др. 1991) (А).

– *Диазепам* превосходил плацебо и был столь же эффективен, как алпразолам в двух исследованиях (Dunner и др. 1986; Noyes и др. 1996) (А).

– *Лоразепам* был столь же эффективен, как альпразолам в двух исследованиях, и оба препарата превосходили плацебо (Charney и Woods 1989; Schweizer и др. 1990а) (А).

В клинической практике бензодиазепины часто комбинируются с СИОЗС, СИОЗСН или ТЦА. В исследовании такой комбинированной терапии пациенты получали пароксетин и клоназепам или пароксетин плюс плацебо. Комбинированная терапия пароксетином и клоназепамом приводила к более быстрому развитию эффекта, чем монотерапия СИОЗС, однако никаких значимых различий после нескольких недель начальной терапии (Pollack и др. 2003b) установлено не было. В схожих плацебо-контролируемых исследованиях применяли комбинацию имипрамина с альпразоламом (Woods и др. 1992) и сертралина с клоназепамом (Goddard и др. 2001), и в обоих случаях

скорость развития эффекта была выше при комбинированной терапии, чем при комбинации имипрамина или сертралина с плацебо.

Другие препараты

Некоторые лекарственные средства имеют предварительные доказательства эффективности или неоднородные результаты исследований. Врачи используют эти средства «офф лейбл» (вне официальных показаний) у пациентов с предшествующей неэффективностью стандартной терапии.

– Результаты исследований обратимого ингибитора моноаминоксидазы (ОИМАО) моклобемида неоднородны. Моклобеמיד был столь же эффективен, как флуоксетин (Tiller и др. 1999) или кломипрамин (Kruger и Dahl, 1999). Однако он не превзошел плацебо в двойном-слепом исследовании (Loerch и др. 1999). В другом исследовании превосходство над плацебо было установлено только для пациентов с большей тяжестью заболевания, но не для всей группы (Uhlenhuth и др. 2002). В 52-недельном долгосрочном исследовании он был столь же эффективен, как флуоксетин (Tiller и др. 1999). Таким образом, препарат может применяться у больных с неэффективностью других средств.

Побочные эффекты включают беспокойство, бессонницу, сухость во рту, и головную боль. Чтобы избежать перевозбуждения и бессонницы его следует назначать в утренние часы и в полдень (D).

– В небольшом двойном слепом сравнительном исследовании миртазапина и флувоксамина не было обнаружено никаких различий между этими двумя препаратами (Ribeiro и др. 2001) (C1).

– Антиконвульсант *Вальпроат* (вальпроевая кислота) был эффективен в одном очень небольшом перекрестном ДСПКИ (Lum и др. 1990). Из-за небольшого объема выборки доказательства могут рассматриваться только как предварительные (C1).

– В ДСПКИ антиконвульсант *габапентин* превосходил плацебо только у более тяжелых пациентов с ПР (Pande и др. 2000) (E).

– *Бупропион* не превосходил плацебо (Sheehan и др. 1990, 1993) и был менее эффективным, чем имипрамин (Sheehan и др. 1990), клоразепат (Schweizer и Rickels 1988) и альпразолам (Sheehan и др. 1993) (E).

– *Бупропион*, ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина, оказался неэффективным в небольшом контролируемом исследовании (Sheehan и др. 1983) (E).

– Поскольку бета-блокаторы могут влиять на вегетативные симптомы тревоги, такие как пальпитация, тремор и т.д., они использовались в лечении ПР. Однако бета-блокатор пропранолол не превосходил плацебо (Munjack и др. 1989) и был менее эффективен, чем препараты сравнения (Munjack и др. 1989; Noyes и др. 1984). В другом ДСПКИ с небольшим объемом выборки пропранолол не отличался от альпразолама, хотя альпразолам показал более быстрое развитие эффекта (Ravaris и др. 1991) (E).

Хотя растительные препараты, такие как экстракт Зверобоя или Валериана, часто используются пациентами с ПР (Bandelow и др. 1995), нет никаких контролируемых исследований, показавших эффективность лечения любыми травами.

Открытые исследования с другими веществами перечислены в Таблице 1.

Таблица 1. ПР: открытые исследования и описание случаев

Расстройство	Препараты	Авторы	Эффективность
ПР	НАССА миртазапин	Carpenter и др. 1999	Да (C1)
	СИОЗСН милнаципран	Blaya и др. 2007	Да (C1)
	5-НТ3 антагонист ондастерон	Schneier и др. 1996	Да (C1)
	Ингибитор обратного захвата норадреналина-дофамина бупропион	Simon и др. 2003	Да, но не эффективен при ДСПК исследованиях (E)
	Антиконвульсант вальпроат	Primeau и др. 1990; Keck и др. 1993; Woodman и Noyes 1994	Да (C1)
	Селективный ингибитор обратного захвата ГАМК антиконвульсант тиагабин	Zwanzger и др. 2001b	Да (C1)
ПР, резистентное к лечению	Оланзапин	Hollifield и др. 2005	Да (C1)
	Добавление флуоксетина к ТЦА/ Добавление ТЦА к флуоксетину	Tiffon и др. 1994	Да (C1)
	Добавление оланзапина к СИОЗС	Chao 2004; Etchebeste и др. 2000; Khaldi и др. 2003; Sepede и др. 2006	Да (C1)
	Добавление лития к кломипрамину	Cournoyer 1986	Да (C2)
	Вальпроат и клоназепам	Ontiveros и Fontaine 1992	Да (C2)

Длительная терапия

Как правило, ПР имеет то нарастающее, то убывающее течение. После наступления ремиссии лечение следует продолжить, по крайней мере, в течение нескольких месяцев, чтобы предотвратить рецидивы. В ряде исследований изучалась эффективность длительной терапии.

Некоторые из этих исследований – это *долгосрочные исследования*, сравнивающие препарат и плацебо в течение длительного периода (то есть 26–60 недель). Другой тип исследований – это исследования *профилактики рецидивов*, в которых пациенты обычно получают известное (open-label) лечение исследуемым препаратом в течение начального короткого периода, после которого респондеры рандомизировано распределяются в группы активного препарата или плацебо. СИОЗС, СИОЗСН венлафаксин, ТЦА, бензодиазепины и моклобемид, продемонстрировали долгосрочную эффективность в таких исследованиях (см. выше).

Данные о том, сколько времени следует продолжать поддерживающее лечение, недостаточны. В одном исследовании у пациентов, которым проводилось поддерживающее лечение имипрамином 18 месяцев, после отмены было меньше рецидивов, чем у пациентов, которым прекратили лечение через 6 месяцев. Эти результаты поддерживают гипотезу о том, что успешная профилактическая терапия имипрамином пациентов с ПР и агорафобией может иметь противорецидивный эффект, по крайней мере, в первые 6 месяцев после ее завершения (Mavissakalian и Perel 1992a).

Конференции экспертного консенсуса рекомендуют продолжать медикаментозное лечение, по крайней мере, 12–24 месяца.

При использовании СИОЗС для профилактической терапии обычно рекомендуют те же самые дозы, что применялись при купирующей терапии. К нашему сожалению, нет никаких исследований, изучавших низкие дозы СИОЗС для поддерживающего лечения. В открытом исследовании с имипрамином у пациентов, состояние которых стабилизировалось, не наблюдалось рецидивов, если они получали дальнейшее лечение в виде половины предыдущей дозы имипрамина (Mavissakalian и Perel 1992b).

Сравнение антипанических препаратов

В исследованиях, сравнивающих эффективность ТЦА и СИОЗС, не обнаружено никаких различий эффективности этих двух групп антидепрессантов (Amore и др. 1999a; Bakish и др. 1996; Bakker и др. 1999; Bystritsky и др. 1994; Cavaljuga и др. 2003; Lecrubier и др. 1997; Wade и др. 1997) за исключением мапротилина, который в отличие от флувоксамина оказался неэффективным (den Boer и Westenberg 1988). В большинстве этих исследований СИОЗС переносились лучше, чем ТЦА, хотя в одном из анализов не было установлено различий в переносимости между СИОЗС и имипрамином (Otto и др. 2001). Кроме того, у пациентов с коморбидным ПР и большим депрессивным расстройством сертралин и имипрамин были одинаково эффективны, но сертралин

имел значительно лучшую переносимость, чем имипрамин, а также более высокой была комплаентность (Lepola и др. 2003).

Сравнительные исследования препаратов из группы СИОЗС не выявили их различий по эффективности (Bandelow и др. 2004; Perna и др. 2001), хотя эсциталопрам имел превосходство над циталопрамом по некоторым показателям эффективности (Bandelow и др. 2007b).

Не существует прямых сравнений между СИОЗС и бензодиазепинами при лечении ПР. По данным мета-анализа эффективность СИОЗС была выше, чем эффективность бензодиазепина – альпразолама (Boyer, 1995).

В ряде исследований альпразолам сравнивался с ТЦА имипрамином (Andersch и др. 1991; Charney и др. 1986; CNCPS 1992; Lepola и др. 1990; Rizley и др. 1986; Taylor и др. 1990; Uhlenhuth и др. 1989). При оценке по Шкале Глобального Клинического Впечатления различий между этими двумя препаратами не обнаружено.

Резистентное к терапии ПР

Существует лишь несколько исследований, проведенных с участием пациентов ПР с резистентностью к терапии. В единственном предварительном ДСПК исследовании показано, что пиндолол имеет умеренный усиливающий действие флуоксетина эффект у пациентов с резистентными к лечению ПР (Hirschmann и др. 2000). Открытые исследования перечислены в Таблице 1.

В случае, если терапия с использованием максимально переносимой дозы оказалась неэффективной, следует сначала перевести пациента на другой препарат первой линии, например, с СИОЗС на СИОЗСН или наоборот. Так как СИОЗС представляют собой различные химические соединения, является оправданным также перевод с одного СИОЗС на другой (Bandelow и Ruther 2004). Следующий шаг – попробовать препараты второй линии, например, ТЦА. В этом случае могут использоваться средства, которые были эффективны не во всех исследованиях, например, моклобемид. Наконец, вариантом лечения могут быть препараты или их комбинации, эффективность которых была установлена в открытых исследованиях или в описаниях клинических случаев.

В неконтролируемых исследованиях у пациентов с резидуальной симптоматикой ПР, сохраняющейся несмотря на использование адекватных доз препарата, наблюдалось улучшение после проведения когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) (Heldt и др. 2003; Pollack и др. 1994). И наоборот, по данным плацебо-контролируемых исследований СИОЗС или кломипрамин могут улучшить состояние пациентов, у которых эффективность КПТ оказалась недостаточной (Hoffart и др. 1993; Kampman и др. 2002).

Нефармакологическое лечение

Среди нефармакологических методов лечения наиболее изученным методом является КПТ. Экспозиционная терапия используется для лечения агорафобии, а когнитивная терапия, включая интродуктивную экспозиционную терапию, была разра-

ботана для лечения спонтанных панических атак (Barlow 1997; Marks и др. 1993).

Когнитивно-поведенческие методики продемонстрировали эффективность во многих исследованиях при ПР и/или агорафобии (Barlow и др. 1989; Gould и Clum 1995; Klosko и др. 1990; Lidren и др. 1994; Margraf и др. 1993; Swinson и др. 1995; Telch и др. 1993, 1995; Williams и Falbo 1996), за исключением исследования Gould и др. (1993).

В некоторых исследованиях было показано их преимущество в сравнении таблетками плацебо или психологическим плацебо (Barlow и др. 2000; Beck и др. 1992; Carlbring и др. 2006; Klosko и др. 1990; Marks и др. 1983, 1993; Mavissakalian и Michelson 1983; Murphy и др. 1998), однако, в других контролируемых исследованиях различия не были установлены (Bakker и др. 1999; Black и др. 1993; Mavissakalian и Michelson 1986; Michelson и др. 1988; Shear и др. 1994).

Сравнение психологических и фармакологических методов и их комбинаций

В прямых сравнениях КПТ или экспозиционной терапии с психофармакологическим лечением последняя имела превосходство в трех исследованиях (Bakker и др. 1999; Black и др. 1993; Mavissakalian и Michelson 1986). Никаких различий не было установлено в пяти исследованиях (Clark и др. 1994; Klosko и др. 1990; Marks и др. 1983; Sharp и др. 1997; Telch и др. 1985) и открытом исследовании Dannon и др. (2004), а одно исследование показало неоднородные результаты (Marks и др. 1993).

Поскольку этиология тревожного расстройства является многофакторной, комбинация медикаментозного лечения и КПТ представляется оправданной. Комбинированная терапия превосходила психотерапию в подавляющем большинстве исследований (Barlow и др. 2000; Cottraux и др. 1995; de Beurs и др. 1995; Gladsjo и др. 2001; Marks и др. 1993; Mavissakalian и Michelson 1986; Oehrberg и др. 1995; Stein и др. 2000; Telch и др. 1985; Zitrin и др. 1980, 1983), тогда как только два исследования не показали различий между комбинированным лечением и психотерапией (Marks и др. 1983; Sharp и др. 1997). Несмотря на существующее мнение о снижении эффективности КПТ при одновременном использовании лекарственных препаратов, никаких методологически выдержанных исследований, доказывающих это, не существует. Комбинация КПТ или психодинамической терапии с лекарственным препаратом имела преимущество перед лекарственной монотерапией в двух исследованиях без контрольных групп для психотерапии (Mavissakalian и др. 1983; Wiborg и Dahl 1996), тогда как три исследования не выявили различий между комбинированной терапией и КПТ (Barlow и др. 2000; Marks и др. 1983; Sharp и др. 1997).

Несколько мета-анализов показали противоречивые результаты сравнительной эффективности психологической и фармакологической терапии тревожных расстройств (Clum и др. 1993; Cox и др. 1992a, b; Fedoroff и Taylor 2001; Foa 2000; Furukawa и др. 2006; Gould и др. 1997; Mattick и др. 1990; Mitte 2005; van Balkom и др. 1997; Westen и Morrison 2001). Основными причинами такой неоднородности результатов,

возможно, являются включение гетерогенных исследований и влияние смещения отбора (см. также Klein 2000). Мета-анализ, который включал только исследования, использующие прямое сравнение фармакологических, психологических или комбинированных методов лечения (Bandelow и др. 2007a), показал, что медикаментозное лечение и КПТ были одинаково эффективны, но комбинированная фармакотерапия и психотерапия существенно превосходила монотерапию у пациентов с ПР. Таким образом, имеется достаточно много доказательств для рекомендаций комбинированного лечения.

Считается, что достижения КПТ сохраняются после ее завершения, в то время как у пациентов, получающих фармакотерапию, рецидивы симптомов тревоги развиваются сразу после их отмены. Это могло бы доказать преимущества КПТ перед медикаментозным лечением. Однако анализ доступных исследований с периодом наблюдения после отмены терапии, сравнивающих устойчивость эффекта КПТ и медикаментозного лечения, не продемонстрировал преимуществ КПТ. Только в одном из шести исследований ПР была продемонстрирована долговременность эффекта КПТ (Marks и др. 1993). В другом исследовании было показано преимущество КПТ, но пациентам в группе КПТ разрешалось использование бензодиазепинов, что затрудняет интерпретацию результатов (Clark и др. 1994). В одном исследовании медикаментозное лечение превосходило КПТ (Loerch и др. 1999), но три других – не показали различий между фармакотерапией и психотерапией (Barlow и др. 2000; Cohen и др. 1984; Mavissakalian и др. 1983).

Психодинамическая (психоаналитическая) терапия

Только несколько исследований оценивали психодинамическую психотерапию при ПР. В одном исследовании психодинамическая терапия превосходила «прикладную релаксацию», технику расслабления (Milrod и др. 2007). Некоторые пациенты в этом исследовании получали дополнительное лечение СИОЗС. Прежде чем этот вариант лечения сможет быть рекомендован для широкой практики, необходимы дальнейшие исследования.

Клиент-центрированная терапия. В двух методологически уязвимых исследованиях оценилась эффективность клиент-центрированной терапии. В первом исследовании (Teusch и др. 1997) 40 пациентам с ПР и агорафобией назначали чистую клиент-центрированную терапию или дополнительную экспозиционную поведенческую терапию.

В течение короткого периода времени комбинированное лечение было эффективнее по некоторым показателям. Второе исследование не обнаружило различий между группами (Teusch и др. 2001). Поскольку в этих исследованиях не было контрольной группы, и они не имели достаточной мощности для доказательства различий, их научная валидность ограничена.

Десенситизация движения глаз и репроцессинг (EMDR) не показали обнадеживающих результатов при ПР (Feske и Goldstein 1997; Goldstein и др. 2000).

Физические упражнения

В одном исследовании занятия аэробикой было более эффективным, чем таблетки плацебо, но менее эффективным, чем кломипрамин (Bandelow и др. 2000). Физические упражнения предлагались как средство для всех видов психиатрических расстройств, однако было проведено лишь несколько контролируемых исследований для оценки их эффективности. В первом исследовании, изучавшем роль физических упражнений при тревожном расстройстве, пациенты с ПР были рандомизированы в три группы лечения: бег, кломипрамин или плацебо. Как бег, так и кломипрамин приводили к существенной редукции симптомов по сравнению с плацебо, однако упражнения были значительно менее эффективными, чем кломипрамин (Bandelow и др. 2000). В более позднем исследовании была исследована комбинация медикаментозного лечения и бега.

Пациенты получали пароксетин или плацебо двойным слепым методом. Дополнительно пациенты в обеих группах случайным образом распределялись в группу физических упражнений или контрольную группу тренинга релаксации.

В то время как пароксетин превосходил плацебо, различий в группе физических упражнений и контрольной группе не выявлялось, возможно, в связи с достаточно высокой эффективностью в контрольной группе. Принимая во внимание результаты обоих исследований, можно заключить, что физические упражнения имеют некоторую эффективность при ПР, однако, она менее очевидна, чем эффективность медикаментозного лечения (Wedekind, и др. в печати).

Резюме рекомендаций для лечения ПР

Лечебные рекомендации для ПР суммированы в Таблице 2.

Таблица 2. Резюме рекомендаций для лечения ПР

Уровень рекомендаций*	Категории доказательности*	Лечение
1	A	– СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, сертралин) и СИОЗСН венлафаксин – препараты первой линии для ПР
2	A	– ТЦА (кломипрамин, имипрамин), одинаково эффективны, но они хуже переносятся, чем СИОЗС, и могут быть потенциально смертельными при передозировке – В резистентных случаях могут использоваться бензодиазепины (альпразолам, клоназепам, диазепам, лоразепам), если в анамнезе у пациента нет зависимости. Кроме того, они могут комбинироваться с антидепрессантами в первые недели лечения до начала развития эффекта антидепрессантов
3	C1	– Для миртазапина, вальпроата и инозита доступны предварительные доказательства, однако, адекватных РКИ недостаточно
	C1	– Согласно открытым исследованиям ондасетрон, бупропион, тиагабин, вигабатрин, милнаципран, комбинации СИОЗС и ТЦА, монотерапия оланзапином, аугментация СИОЗС оланзапином, аугментация СИОЗС пиндололом или ТЦА, комбинация вальпроата и клоназепама были эффективны – В резистентных случаях, согласно открытым исследованиям, оланзапин, добавление флуоксетина к ТЦА, добавление ТЦА к флуоксетину или добавление оланзапина к СИОЗС были эффективны
	C2	– В резистентных случаях, согласно описанию клинических случаев, добавление лития к кломипрамину и комбинация вальпроата с клоназепамом были эффективны
4	D	– Результаты исследований эффективности ОИМАО моклобемида были неоднородными
Нефармакологическое лечение		– терапия КПТ/экспозиционная терапия для ПР/агорафобии превосходит психологическое плацебо / таблетки плацебо в большинстве исследований – комбинация КПТ и лекарственного препарата более эффективна, чем монотерапия – имеются предварительные доказательства эффективности психоаналитической терапии – имеются предварительные доказательства некоторой эффективности занятий аэробикой

Примечание:

*В настоящей таблице и далее использованы следующие категории доказательности:

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).

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР)

СИОЗС

Эффективность в двойных-слепых плацебо контролируемых исследованиях была продемонстрирована для некоторых СИОЗС.

– *Эсциталопрам* превосходил плацебо (Davidson и др. 2004b; Goodman и др. 2005). В исследовании с 3 группами эсциталопрам и пароксетин превосходили плацебо (Baldwin и др. 2006). В аналогичном по дизайну исследовании с венлафаксином эсциталопрам не отличался от плацебо по основному критерию эффективности. Однако во всех вторичных анализах эсциталопрам превосходил плацебо (Bose и др. 2007). В исследовании профилактики рецидивов длительностью 24–76 недель эсциталопрам продемонстрировал преимущество перед плацебо (Allgulander и др. 2006). Аналогичные результаты были получены в 24-недельном исследовании профилактики рецидивов (Montgomery и др. 2005). В 24-недельном исследовании эсциталопрам и пароксетин были одинаково эффективны (Bielski и др. 2005) (А).

– *Пароксетин* был эффективен в ДСПК исследованиях (Pollack и др. 2001; Rickels и др. 2003). Долгосрочная эффективность для пароксетина была установлена в 24-недельном плацебо контролируемом исследовании с последующим 8-недельным открытым периодом терапии пароксетином (Stocchi и др. 2003) и 24-недельном сравнении с эсциталопрамом (Bielski и др. 2005) (А).

– *Сертралин* был эффективнее, чем плацебо (Allgulander и др. 2004a; Brawman-Mintzer и др. 2006). В сравнительном исследовании пароксетин и сертралин были равноэффективны и обладали хорошей переносимостью (Ball и др. 2005). Небольшое исследование у детей 5–17 лет продемонстрировало превосходство сертралина над плацебо (Rynn и др. 2001) (А).

В выборке детей и подростков со смешанными тревожными расстройствами, включая ГТР, *флуоксетин* превосходил плацебо (Birmaher и др. 2003) (В).

Флувоксамин был эффективен в выборке детей и подростков с социальной фобией, тревожным расстройством, вызванным разлукой, или ГТР (Ruppasg 2001) (В).

СИОЗСН

Два СИОЗСН венлафаксин и дулоксетин были изучены при ГТР.

– *Венлафаксин* превосходил плацебо (Lenox-Smith и Reynolds 2003; Nimatoudis и др. 2004; Rickels и др. 2000b). В сравнительных исследованиях он был эффективнее плацебо и столь же эффективен, как прегабалин (Montgomery и др. 2006b) и дулоксетин (Hartford и др. 2007; Nicolini и др. 2008). В другом сравнительном исследовании он был эффективнее бупирона (Davidson и др. 1999); в то же время, при оценке по шкалам показатели в группе венлафаксина были значительно ниже, чем в группе плацебо

только для пунктов HAM-A – психическая тревога, тревожное настроение и внутреннее напряжение, но не для суммарного балла HAM-A и CGI. В исследовании с диазепамом в качестве активного контроля бензодиазепин значительно превосходил плацебо, но ни одна из дозировок венлафаксина-XR не отличалась от плацебо по общему баллу HAM-A (Hackett и др. 2003). В параллельном исследовании (с тремя группами) венлафаксин в отличие от эсциталопрама отличался от плацебо по основному критерию эффективности. Однако все вторичные анализы доказали, что и эсциталопрам, и венлафаксин XR эффективны при ГТР (Bose и др. 2007). В двух сравнительных исследованиях венлафаксин и дулоксетин превосходили плацебо и были одинаково эффективны (см. следующий параграф). В исследовании, сравнивающим венлафаксин, прегабалин и плацебо, только прегабалин, но не венлафаксин, превосходил плацебо (Andreewitch и др. 2008; Kasper и др. в подготовке). Эффективность венлафаксина была также установлена в долгосрочных исследованиях свыше 6 месяцев (Allgulander и др. 2001; Gelenberg и др. 2000; Lenox-Smith и Reynolds 2003). Два ДСПК исследования проводились с детьми и подростками 6–17 лет (Rynn и др. 2007b). В одном из этих исследований венлафаксин превосходил плацебо, тогда как во втором исследовании различие с плацебо удалось продемонстрировать только по некоторым вторичным показателям эффективности, но не по основному критерию (А).

– *Дулоксетин* был более эффективным, чем плацебо в ДСПК исследованиях (Koronen и др. 2007; Rynn и др. 2007a, 2008). Кроме того в исследованиях с тремя группами дулоксетин и препарат сравнения венлафаксин были эффективнее плацебо (Hartford и др. 2007; Nicolini и др. 2008). Два исследования с плацебо и группой венлафаксина были объединены, чтобы обеспечить адекватную статистическую мощность для исследования нон-инфериорити. Результаты показали, что дулоксетин был не хуже венлафаксина (т.е. отвечал критериям нон-инфериорити) (Allgulander и др. 2008). Дулоксетин превосходил плацебо в двойном-слепом 26-недельном продолжении открытого 26-недельного периода терапии (Davidson и др. 2007b) (А).

ТЦА

Имипрамин превосходил плацебо и был столь же эффективен, как референсные препараты (Hoehn-Saric и др. 1988; Rickels и др. 1993) (А).

Бензодиазепины

Эффективность некоторых бензодиазепинов была изучена при тревожных расстройствах, определенных в DSM.

– Алпразолам продемонстрировал положительные результаты в плацебо контролируемом сравнительном исследовании (Elie и Lamontagne 1984; Enkelmann 1991; Hoehn-Saric и др. 1988; Lydiard и др. 1997; Moller и др. 2001) (А).

– Диазепам был эффективен в исследованиях с плацебо (Ansseau и др. 1991; Boyer и Feighner, 1993; Fontaine и др. 1983; Rickels и др. 1993, 1997, 2000a),

так же как в исследованиях, использовавших препарат сравнения с установленной эффективностью (Elie и Lamontagne 1984; Feighner и др. 1982; Jacobson и др. 1985; Rickels и др. 2005; Ross и Matas 1987) (A).

– Лоразепам превосходил плацебо в сравнительном с прегабалином исследовании (Feltner и др. 2003) (B).

– Бромазепам был столь же эффективен, как гидроксизин (Llorca и др. 2002) (C1).

Прегабалин

Прегабалин превосходил плацебо в плацебо-контролируемом исследовании (Pohl и др. 2005). В исследовании с тремя группами препарат сравнивался с плацебо и лоразепамом (Feltner и др. 2003; Pande и др. 2003), альпразоламом (Rickels и др. 2005) и венлафаксином (Montgomery и др. 2006b). По большинству показателей прегабалин был столь же эффективен, как препараты с установленной эффективностью. У прегабалина эффект проявлялся быстрее, чем у венлафаксина. В другом плацебо- и венлафаксин контролируемом исследовании только прегабалин, но не венлафаксин, превосходил плацебо (Andreewitch и др. 2008). Одно ДСПК исследование оценивало прегабалин у пожилых пациентов ГТР (в возрасте 65 лет и старше) и показало, что препарат эффективен и безопасен в этой популяции (Montgomery и др. 2006a).

В исследовании профилактики рецидивов пациенты получали прегабалин в открытой фазе в течение 8 недель, затем они были рандомизировано распределены в группы прегабалина или плацебо для последующей терапии длительностью 24 недели (Feltner и др. 2008). Несмотря на то, что исследование пришлось завершить преждевременно из-за проблем безопасности, которые в последующем не были подтверждены, его результаты удалось оценить. У пациентов, получавших прегабалин, показатели рецидивирования были значительно более низкими, чем у пациентов в группе плацебо (A).

Кветиапин

Атипичный антипсихотический кветиапин обычно назначается для лечения шизофрении в дозировках от 150 до 800 мг/сут (Falkai и др. 2005). Для лечения ГТР адекватны более низкие дозы (50–300 мг/сут). В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ГТР, кветиапин превосходил плацебо (Khan и др. 2008). Развитие эффекта наблюдалось на первой неделе терапии.

В сравнительном исследовании кветиапин превосходил плацебо и был столь же эффективен, как пароксетин. Эффект развивался быстрее у кветиапина, чем у пароксетина (Bandelow и др., сдано в печать). В обоих исследованиях кветиапин был эффективен в дозах 50 и 150 мг/сут, которые являются намного более низкими дозировками, чем обычно применяемые у пациентов с шизофренией. В настоящее время результаты исследований кветиапина следует рассматривать как предварительные, так как некоторые исследования все еще продолжаются (A).

Буспирон

5-HT_{1A}-агонист буспирон эффективен для лечения, генерализованного тревожного расстройства, что продемонстрировано в некоторых контролируемых исследованиях. Буспирон превосходил плацебо в некоторых исследованиях (Davidson и др. 1999; Enkelmann 1991; Pollack и др. 1997) и был столь же эффективен, как бензодиазепины (Feighner и др. 1982; Jacobson и др. 1985; Rickels и др. 1982; Ross и Matas 1987; Strand и др. 1990). Однако он был менее эффективен, чем венлафаксин (Davidson и др. 1999) или гидроксизин (Lader и Scotto 1998). Опыт длительного лечения был получен в 24-недельном сравнении буспирона с абекарнилом – препаратом, который не попал на рынок из-за профиля безопасности (Pollack и др. 1997) (D).

Антигистаминный препарат гидроксизин

Эффективность антигистаминного препарата гидроксизина была установлена в ДСПК исследовании (Феррери и др. 1994). В сравнительном исследовании гидроксизин, в отличие от буспирона, превосходил плацебо (Lader и Scotto 1998). В другом исследовании с параллельными группами гидроксизин сравнивался с плацебо и бензодиазепином бромазепамом (Llorca и др. 2002). Эффективность гидроксизина была подтверждена, и не было найдено никаких различий в эффективности активных препаратов. В то же время, длительных исследований этого препарата недостаточно. Седация в дневное время может быть проблемой (B).

Другие лекарственные средства

– *Агомелатин* – это агонист рецепторов мелатонина и антагонист 5-HT_{2C} рецепторов. Препарат эффективен при лечении большой депрессии. В одном исследовании ГТР агомелатин превосходил плацебо (Stein и др. 2007a). Побочные эффекты, о которых обычно сообщают, включают головную боль, тошноту и диарею, но эти побочные эффекты наблюдаются с той же частотой, что и на плацебо. В отличие от других антидепрессантов не было сообщений о тошноте, сексуальных дисфункциях, увеличении веса и эффектах отмены. Доказательства эффективности агомелатина следует рассматривать как предварительные, поскольку препарат еще не лицензировали (B).

– *Вальпроат* был эффективен при ДСПК исследовании (Aliyev и Aliyev 2008) (B).

– В небольшом двойном-слепом пилотном исследовании бупропион продемонстрировал сопоставимую с эсциталопрамом анксиолитическую эффективность (Bystritsky и др. 2008). Однако мощность исследования была недостаточной, чтобы обнаружить значимые различия между этими двумя лекарствами (C1).

– *Пропранолол* не продемонстрировал достаточных доказательств при ГТР (Meibach и др. 1987) (E).

Открытые исследования перечислены в Таблице 3.

Таблица 3 ГТР: Открытые исследования и описание случаев

Патология	Препараты	Авторы	Эффективность
ГТР	Пароксетин против имипрамина против. хлордеметил-дiazепам	Росса и др. 1997	Все одинаково эффективны (C1)
	Азапирон буспирон	Feighner 1987	да (1 год). Неоднородные результаты в РКИ (D)

Гомеопатические составы и травяные препараты

– Экстракт *Ginkgo biloba* превосходил плацебо, однако, выборка была смешанной и состояла из пациентов с ГТР и расстройством адаптации с тревожным настроением (Woeik и др. 2007).

– В единственном ДСПК исследовании *гомеопатического состава* при ГТР не было обнаружено никаких различий по сравнению с плацебо (Vonpe и др. 2003) (E).

– Экстракт кава-кава был неэффективен при ГТР (Connog и Davidson 2002; Connog и др. 2006b) и был отозван с рынка из-за гепатотоксичности, которая происходила, возможно, из-за сбоев в производстве экстракта на заводе (E).

Длительное лечение

ГТР является хроническим заболеванием и требует долгосрочного лечения. У многих пациентов ГТР имеет то нарастающее, то убывающее течение. После наступления ремиссии лечение следует продолжать, по крайней мере, в течение нескольких месяцев, чтобы предотвратить рецидив. Конференции по выработке консенсуса экспертов рекомендуют продолжительность медикаментозного лечения по крайней мере, 12 месяцев (Allgulander и др. 2003). В последние годы ряд контролируемых исследований с продолжительностью 6–12 месяцев также предлагают, чтобы лечение было продолжено в течение этого периода, поскольку значительно больше рецидивов возникало у пациентов на плацебо. Лечение эсциталопрамом, пароксетином, венлафаксином, дулоксетином и прегабалином было более эффективным для профилактики рецидивов по сравнению с плацебо.

Бензодиазепины следует использовать только для долгосрочного лечения, если другие лекарства или КПТ потерпели неудачу.

Лечение ГТР у детей и подростков

В вышеупомянутых исследованиях сертралин был эффективен у детей и подростков, тогда как результаты с венлафаксином были неоднородны.

Терапевтически резистентное ГТР

Несколько исследований изучали добавление атипичных антипсихотических средств при сохранении симптоматики ГТР несмотря на терапию анксиолитиком.

– В плацебо контролируемом исследовании пациентов ГТР с резистентностью к терапии добавление

рисперидона приводило к существенному улучшению (Brawman-Mintzer и др. 2005) (B).

– У пациентов, у которых сохранялась симптоматика после лечения флуоксетином, аугментация *оланзапином* была более эффективна, чем аугментация плацебо (Pollack и др. 2006) (B).

– Одно предварительное исследование с небольшим размером выборки не показало эффективности аугментации *кветиапином* продолжающегося лечения пароксетином CR у пациентов с сохраняющимися симптомами ГТР после 10 недель проспективной фармакотерапии антидепрессантами (Simon и др. 2008b) (E).

Нефармакологическое лечение

Ряд исследований показали превосходство КПТ (Barlow и др. 1992; Butler и др. 1991; Dugas и др. 2003; Ladouceur и др. 2000; Lindsay и др. 1987; Mohlman и др. 2003). Сравнительные исследования с «психологическим плацебо», таблетками плацебо или сопоставимыми условиями контрольной группы показали, что КПТ обладает не только неспецифическими психотерапевтическими эффектами, но также и специфическими компонентами (Borkovec и др. 1987; Borkovec и Costello 1993; Linden и др. 2005; Power и др. 1990; Stanley и др. 2003). Как показали исследования, стандартная КПТ была столь же эффективной, как другие методы поведенческой терапии, такие как «Прикладная релаксация» (Arntz 2003; Ost и Breitholtz 2000) или «Контроль / Ведение тревоги» (Durham и др. 1994; Lindsay и др. 1987). Когнитивная терапия превосходила «чистую» поведенческую терапию (Butler и др. 1991). По сравнению с психоаналитической терапией КПТ была более эффективной (Durham и др. 1994). Кроме того, стабильность эффектов лечения КПТ была продемонстрирована в исследовании, включавшем 12 месяцев наблюдения после прекращения лечения (Borkovec и Costello 1993).

Сравнения психологических и фармакологических методов лечения и их комбинации

Данные по преимуществам комбинации фармако- и психотерапии почти отсутствуют. В особенности недостает сравнений между стандартными средствами терапии ГТР и психотерапией. Одно из проведенных исследований не выявило преимуществ комбинации буспирона и КПТ (Lader и Scott 1998), однако, статистическая мощность этого исследования, возможно, была слишком низка. В другом исследовании комбинация КПТ и диазепамы была более эффек-

тивной, чем монотерапия диазепамом (Power и др. 1990).

Когда ГТР возникает как коморбидное состояние с депрессией, что является скорее правилом, чем исключением, медикаментозное лечение антидепрессантами показано в большей степени (Ballenger и др. 2001).

Резюме рекомендаций для лечения ГТР

Резюме рекомендаций для лечения ГТР дано в Таблице 4.

Таблица 4 ГТР: резюме рекомендаций для лечения ГТР.

Уровень рекомендаций	Категория доказательств	Лечение
1	A	<ul style="list-style-type: none"> - Препараты первой линии – СИОЗС (эсциталопрам, пароксетин и сертралин), СИОЗСН (венлафаксин и дулоксетин) и модулятор кальциевых каналов прегабалин - Результаты исследования атипичного антипсихотика кветиапина были положительными; однако, эти результаты предварительные
2	A	<ul style="list-style-type: none"> - ТЦА имипрамин эффективен при ГТР, но его потенциальная летальность в случае передозировки, так же как плохая переносимость, определяет его как опцию второй линии - В резистентных случаях могут использоваться бензодиазепины (альпразолам, диазепам), если у пациента нет анамнеза зависимости. Кроме того, они могут комбинироваться с антидепрессантами в первые две недели лечения до развития эффекта антидепрессантов - Антигистаминный препарат гидроксизин был эффективен в плацебо- и компаратор-контролируемых исследованиях; однако у препарата есть седативные свойства
3	B	<ul style="list-style-type: none"> - Для вальпроата доступны ограниченные положительные доказательства - У рефрактерных пациентов с ГТР может использоваться аугментация СИОЗС атипичными антипсихотиками (рисперидон или оланзапин)
4	D	<ul style="list-style-type: none"> - Результаты эффективности буспирона были неоднородными
Нефармакологическая терапия		- КПТ более эффективна, чем «психологическое плацебо»

Продолжение Рекомендаций будет опубликовано в следующем выпуске. Полную библиографию см. на сайте журнала.