

## Генерализованное тревожное расстройство: от механизмов формирования к рациональной терапии

Н.М. Залуцкая

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева

**Резюме.** В статье обсуждаются проблемы диагностики и терапии генерализованного тревожного расстройства. В работе отражены основные этапы эволюция диагностических подходов к проблеме генерализованного тревожного расстройства, приведены данные о распространенности ГТР и факторах, утяжеляющих его течение. В статье изложены данные об эффективности основных классов рекомендованных препаратов, в том числе, прегабалина, а также психотерапии, полученные в рамках доказательной медицины. В статье подчеркивается необходимость внесения специальных курсов, посвященных проблемам диагностики и терапии тревожных расстройств, в программы постдипломного образования врачей первичного звена здравоохранения.

**Ключевые слова:** генерализованное тревожное расстройство, тревожный невроз, тревога, депрессия, антидепрессанты, бензодиазепины, прегабалин, когнитивно-поведенческая терапия

### Generalized anxiety disorder: from the mechanisms of formation to a rational therapy

N.M. Zalutskaya

Saint-Petersburg V.M. Bekhterev psychoneurological research institute

**Summary.** The paper discusses the problems of diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. The paper reflects the main stages of the evolution of diagnostic approaches to the problem of generalized anxiety disorder, presents data on the prevalence of GAD and the factors making heavier the course of the disease. The article presents data on the effectiveness of the main classes of drugs recommended, including pregabalin, as well as psychotherapy obtained within the framework of evidence-based medicine. The article emphasizes the need for special courses dedicated to the problems of diagnosis and treatment of anxiety disorders in postdegree medical education programs in primary care.

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) – нозологическая категория, представления о которой претерпели, пожалуй, наиболее значимые изменения в ходе эволюции диагностических подходов к психическим расстройствам.

Еще Гиппократ предполагал наличие тесной взаимосвязи между тревогой и депрессией, указывая, что «пациент с длительно существующим страхом .... подвержен меланхолии» (Hippocrates, Epidemics III, цит. по Hranov, 2007). Хотя представления о включении в симптомокомплекс меланхолии компонентов тревоги и депрессии доминировали до начала 20 века (Glass, 1994), уже в это время предпринимались попытки описать «Panophobia» (боязнь всего) (Boissier de Sauvages, 1752), «praeternatural anxiety» (неестественная тревога) (Battie, 1758), «нервные расстройства» (Whytt, 1765) и «невроз» (Cullen, 1807, цит. по Stone, 2002). Примечательно, что под «неврозами» Cullen (цит. по Knoff, 1970) понимал такие «страдания, которые ... зависят не от топических поражений органов, а от общего расстройства нервной системы». В 1880 г. Beard ввел термин «неврастения» (слабость нервов). Это популярное в то время понятие было впоследствии применено к тому, что теперь мы считаем широким диапазоном тревоги и других синдромов (Stone, 2002). Таким образом, неврозы первоначально включали в себя ряд неврологических и психических забо-

леваний, а не только те явления, под которыми в настоящее время понимаются тревога, депрессия, соматоформные и диссоциативные расстройства.

Тем не менее, Е. Краепелин (1927), описавший дискретные и взаимоисключающие психические заболевания, полагал, что между тревогой и депрессией отсутствуют четкие различия. Ему принадлежит идея о существовании двух типов депрессии: тревожной, являющейся проявлением меланхолии, и боязливой, характеризующейся чувством беспомощности перед лицом опасности.

Отграничение тревожных расстройств впервые произошло в эпоху доминирования психоаналитической парадигмы. Фрейд (1895/2005) был первым, кто придал тревоге отдельную сущность. Предложенный им конструкт тревожного невроза предполагал существование «свободно плавающего страха», возникающего без какого-либо объекта или специфической ситуации, в противоположность, к примеру, фобиям с типичным ситуативным или направленным на объект триггером. Первоначальная идея о нагнетании напряжения вследствие фрустрирующих сексуальных импульсов позже (1926) сменилась констатацией различий между реалистичной тревогой (при фактической опасности) и невротической тревогой (субъективное восприятие опасности) (цит. по Fenichel, 1945.)

Конверсионная модель Фрейда (1895/2005), концепция де- и ресоматизации M.Schurs (1955),

вегетативный невроз Александера (2009), двух-фазная защита A.Mitschtrlich(1953/54, 1971), pensee operatore Marty и De M<sup>o</sup>Uzan (1962), вторичная алекситимия Sifneos (1973) - все это попытки описать роль инстинктивных регулирующих взаимодействий между патологическими репрезентациями объекта, содержащими конфликты, и реальными объектами в возникновении и протекании психогенных заболеваний. Поскольку психоаналитики были в большей мере заинтересованы в исследовании психодинамических механизмов пациента, чем во всеобъемлющем феноменологическом изучении признаков и симптомов, их описание психопатологии неврозов было достаточно общо, что касалось, в том числе, и состояний тревоги и депрессии.

Предложенная A.Lewis (1970) концепция континуума этих двух феноменов рассматривала тревогу как неотъемлемую часть депрессии. Фактически Lewis (1966, 1970) описал вариант маниакально-депрессивного психоза, большей формой которого была ажитированная депрессия, а малой - тревожный невроз.

A.Meyer [Slater, Roth, 1969] сыграл важную роль в развитии DSM I и II [Американская психиатрическая ассоциация, 1952, 1968]. В рамках господствовавших тогда представлений психические заболевания считались следствием реакции человека на внутренние и внешние раздражители. В обеих вышеуказанных версиях DSM дифференциация между расстройствами была основана в большей мере на провоцирующих факторах и тяжести заболевания, чем на качестве симптомов, в соответствии с чем менее тяжелые клинические состояния были квалифицированы как "неврозы", а более тяжелые клинические формы с неясными провоцирующими факторами - как "психозы". Предполагалось, что клиническая картина тревожного невроза могла быть представлена не только тревогой, но и депрессией. Таким образом, пациент, состояние которого в соответствии с современными критериями диагностики было бы квалифицировано в рамках генерализованного тревожного расстройства, в соответствии с DSM-I (1952) получил бы диагноз тревожной реакции, а с введением DSM-II (1968) - тревожного невроза.

Что касается международной классификации (МКБ), то ее девятая версия (1984) относилась психоневрозы (МКБ, 300) к группе психогенных заболеваний с подформами нарциссического, депрессивного, тревожного, истерического невроза, фобий и навязчивостей. В целом, в тот период психогенные заболевания дефинировались как реактивные расстройства приспособления, являющиеся отражением конфликтной, связанной с ситуацией, личностно-специфической переработкой переживаний, имеющие клиническую значимость. Предполагалось, что их развитие связано с преимущественным влиянием психосоциальной биографии индивидуума, в том числе, актуальных жизненных ситуаций и их внутренней переработки (Uexküll, Wesiack, 1986).

Еще одним этапом эволюции представлений о тревоге можно считать теорию «широкого аф-

фективного диатеза» P.Tyger (1989), названного им «общим невротическим синдромом», согласно которой, по крайней мере, у некоторых пациентов сосуществуют симптомы первичных тревоги и депрессии, которые: (1) более или менее заметны в разное время жизни; (2) проявляются в отсутствие важных жизненных событий; (3) происходят на фоне личностных расстройств (4) вероятно, связаны с отягощенным семейным анамнезом в отношении подобных состояний. Диагностическая оценка состояния таких пациентов может меняться в течение жизни, пациенты будут демонстрировать идентичный ответ на разные типы терапии. Окончательная версия этой теории постулировала наличие смешанного тревожно-депрессивного синдрома, названного авторами «котимией», являющегося наиболее распространенным и, фактически, основным аффективным расстройством (Shorter, Tyger, 2003, Tyger. 2001).

Вместе с тем, в 1972 г. были опубликованы результаты эпидемиологических исследований, проведенных с связи с разработкой классификации аффективных расстройств [Roth et al., 1972; Gurney et al., 1972], целью которых было изучение, в том числе, и взаимосвязи между тревогой и депрессией, а также дифференциация на два основных кластера симптомов. Статистическая обработка результатов, в частности, методом дискриминантного функционального анализа, обнаружила бимодальность выраженности признаков. Это дало основания предполагать, что тревожные и депрессивные состояния характеризуют две разные группы явлений, на основании чего полученные результаты были включены в дефиниции психических расстройств в DSM-III (1980). DSM-III [1980], разработанная как атеоретическая, ориентированная на симптомы классификация, предлагала четкие критерии включения и исключения, в том числе такие, как количество и тип симптомов, возраст начала заболевания, тип и степень нетрудоспособности. Именно в DSM-III [1980] впервые был использован термин «генерализованное тревожное расстройство» для обозначения состояния наличия в течение, по меньшей мере, трех месяцев симптомов, по меньшей мере, трех из четырех следующих диагностических категорий: моторное напряжение, чрезмерная возбудимость вегетативной нервной системы, тревога ожидания и повышенный уровень бодрствования/внимания, при этом должны были отсутствовать признаки других аффективных и тревожных расстройств.

Хотя тем самым впервые концептуализировалось понятие ГТР, еще длительное время оно не воспринималось как валидная диагностическая категория. В пользу подобного рода скепсиса служила низкая воспроизводимость диагноза (Di Nardo et al., 1993). В DSM-III-R (APA, 1987) ГТР определялось как остаточная диагностическая категория. Предполагалось, что диагноз генерализованной тревоги мог быть поставлен параллельно с другими расстройствами первой оси, если беспокойство и тревога не состояли в зависимости от других расстройств первой оси, одновременно

отсутствовали признаки аффективных, психотических или выраженных расстройств развития. Кроме того, центральным признаком ГТР вместо фрейдовского термина «свободно плавающий страх» (Фрейд, 1895/2005) было обозначено беспокойство. Впоследствии критерии диагностики генерализованного тревожного расстройства претерпели существенные изменения, в частности, в четвертой версии DSM (1994) было существенно уменьшено количество необходимых для постановки диагноза ассоциированных симптомов, а вегетативные признаки исключены вовсе. Таким образом, дефиниция ГТР в DSM-IV (1994) предполагает в качестве главного признака наличие чрезмерной тревоги и беспокойства в отношении нескольких областей жизни в большинстве дней в течение 6 месяцев. Беспокойство или тревога должны сопровождаться, по меньшей мере, тремя из следующих шести симптомов: потеря спокойствия, легкая утомляемость, трудности концентрации внимания, раздражительность, мышечное напряжение и нарушения сна. Как и при других расстройствах, требованиями DSM-IV (1994) являются наличие значительных страданий или ограничений, которые не могут в большей степени быть объяснены другими расстройствами первой оси, другими медицинскими факторами или применением каких-либо веществ.

Хотя, в целом, Международная классификация болезней (МКБ-10, 1994) следует критериям DSM, тем не менее, имеются существенные различия, касающиеся, в частности, степени выраженности и длительности беспокойства: МКБ-10 не требует, чтобы оно было трудно контролируемым и проводящим к значительному ограничению социального функционирования, вместе с тем, предполагается наличие вегетативных симптомов, а наличие признаков фобического, панического, ипохондрического или обсессивного расстройств исключает диагноз ГТР. Подобного рода расхождения приводят к тому, что состояние только 50% пациентов, расценивающееся, согласно МКБ-10 (1994), в рамках генерализованного тревожного расстройства, соответствует критериям диагностики данной патологии DSM-IV (Slade, Andrews, 2001).

Вероятно, неоднократные изменения диагностических подходов и теоретических представлений о ГТР осложнили сбор эпидемиологических данных. Кроме того, для врачей Европы, что, на наш взгляд, справедливо и для Российской Федерации, диагноз «тревожный невроз» остается гораздо более привычным и понятным (Lieb et al., 2005). Следует подчеркнуть влияние этнических аспектов как на диагностическую оценку, так и на собственно симптоматику тревожных расстройств, примером чего может служить сдвиг в сторону соматизации у азиатов, называемый дистресс-синдромом (Hinton et al., 2009, Marques et al., 2011). ГТР, паническое и посттравматическое стрессовое расстройства имеют, как правило, иные названия в Китае, Камбоджи, Вьетнаме и Тайланде, вытекающие из традиционной для этих стран медицины, к примеру, Shenjing shuaiguo, «дыхание

перегрузки», «слабое сердце» и «слабые почки», «раздражительность шеи» (Allgulander, 2012). Исследование посредством шкалы Hwa-byung продемонстрировало значимость катастрофического восприятия негативных эмоций в Корее (Min et al., 2009). Неврастения – еще один термин, используемый в Японии и Китае, который, вероятно, перекрывается с понятием ГТР (Allgulander, 2012).

Эпидемиологические исследования, проведенные в соответствии с критериями DSM-III (APA, 1980) и DSM-III-R (APA, 1987), показали, что распространенность ГТР в течение жизни у лиц, проживающих в США, составляет 4-7%, распространенность в течение года - 3-5%, при этом на момент обследования признаки сформированного синдрома генерализованной тревоги обнаруживаются у 1,5 до 3% популяции (Kessler et al., 2004). Такого рода данные позволяют говорить о сравнительной распространенности ГТР и панических расстройств, агорафобии без панических симптомов и дистимии, вместе с тем, она оказалась ниже, чем у большой депрессии, социальной и специфических фобий (Kessler et al., 2004). Что касается распространенности ГТР у европейского населения, то Европейские эпидемиологические исследования, базировавшиеся на критериях DSM-III (APA, 1980), показали, что риск перенести ГТР в течение жизни имеют от 0,1 до 6,4% популяции, в течение года признаки ГТР имеют от 0,8 до 2,1% населения (Lieb et al., 2005). Интересен тот факт, что разброс значений распространенности генерализованного тревожного расстройства в течение жизни в европейских странах достаточно велик. Так, по данным некоторых эпидемиологических исследований, наиболее высокие показатели оказались у жителей Бельгии (18,3%, Baruffol, Thilmany, 1993) и Исландии (21,7%, Stefansson et al., 1991), а самые низкие – в Германии (0,8%, регион Любек, Meyer et al., 2001). Применение критериев МКБ-10 (1994) приводит к росту количества больных, чье состояние расценивается как ГТР (Slade et al., 2001). В соответствии с МКБ-10, распространенность генерализованного тревожного расстройства в течение месяца составляет 7,9%, что почти в 8 раз выше, чем панических расстройств (Üstün, Sartorius, 1995), при этом ГТР – самый распространенный вариант (>50%) тревожных расстройств у лиц, обращающихся за помощью в первичную медицинскую сеть, и второе по частоте после депрессии психическое расстройство (Üstün, Sartorius, 1995), однако только 34% случаев ГТР верно диагностируются врачами общей практики (Wittchen et al., 2002).

Что касается данных о распространенности ГТР у лиц, проживающих в РФ, то они указывают на наличие сформированного синдрома генерализованной тревоги у 6,1% жителей крупного промышленного города (Чуркин А.А., 2010). Вместе с тем, зарегистрированных психиатрической службой больных ГТР крайне мало. По усредненным данным амбулаторных подразделений психиатрических служб четырех территорий РФ, они составляют около 0,035% населения или 3,5

на 100 тыс. населения. При этом 99,0% из них получают лишь консультативную помощь (Чуркин А.А., 2010), состояние ни одного пациента одной из психиатрических больниц санаторного типа г. Москва, имевших диагноз тревожно-фобического круга, не было расценено лечащими врачами как генерализованное тревожное расстройство, при этом экспертная оценка, проведенная в рамках исследования, показала, что состояние 21,6% пациентов соответствовало критериям ГТР без коморбидной патологии, у еще 23,2% больных генерализованная тревога была коморбидна другим расстройствам (Чахава, Лесс, 2008). Эти данные, несомненно, отражают существующие диагностические и терапевтические проблемы, характерные, впрочем, не только для российской медицинской практики. Сложности верификации диагноза в значительной степени обусловлены неоднородной клинической картиной ГТР. Только 13% пациентов, страдающих генерализованным тревожным расстройством, определяют тревогу как основную проблему при обращении в первичное звено здравоохранения (Wittchen et al., 2002). Важными факторами, обуславливающими недостаточность диагностики ГТР, являются имеющийся у пациентов страх стигматизации и проблемы идентификации ими имеющихся симптомов как относящихся к патологии психической сферы (Kartal, 2011). Доминирование соматических симптомов в клинической картине заболевания приводит к тому, что основными жалобами пациентов являются симптомы телесного характера и проблемы со сном (Wittchen, Hoyer, 2001), при этом оториноларингологические, сердечно-сосудистые и ревматологические жалобы являющиеся первыми тремя наиболее распространенными классами симптомов, вызвавшими необходимость обращения за медицинской помощью (Anseau et al., 2004). Особого внимания заслуживают сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные признаки ГТР, поскольку их неверное истолкование приводит к трудностям дифференциальной диагностики и возрастанию затрат на потенциально не требуемые исследования для уточнения диагноза. Так, ГТР как первичный диагноз может быть выставлен 20% пациентов с атипичной болью в груди, 55% пациентов с болями в груди при нормальном состоянии коронарных артерий и 50% пациентов, обращающихся за оценкой состояния сердца (Roy - Byrne, Wagner, 2004). Высокая распространенность ГТР характерна и для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (Roy - Byrne, Wagner, 2004). Патологическая тревога влияет на течение соматических заболеваний, особенно неврологических, сердечно-сосудистых, легочных, дерматологических и эндокринных (Allgulander, 2010). Беспокойство, как один из частых немоторных симптомов болезни Паркинсона, за много лет может предшествовать появлению первых признаков двигательных расстройств (Shiba et al., 2000). Тревога может быть более обременительной, чем судороги, у больных эпилепсией (Johnson et al., 2004). Хроническая невропатическая боль,

которой страдает большая часть пожилых людей, в значительной степени ассоциирована с депрессией и тревогой и часто предшествует установлению диагноза ГТР (Beesdo et al., 2009). Симптомы физической боли часто сопровождаются ГТР у пациентов первичной медицинской сети Испании (Romera et al., 2010).

Исследования возраста начала ГТР показали его гетерогенность и позволяют сделать лишь приблизительные выводы. Риск развития ГТР выше в 2-3 раза у женщин, чем у мужчин; чаще болеют лица, проживающие в одиночестве, представители этнических меньшинств, лица с низким социально-экономическим статусом. Обнаружены два возрастных пика заболеваемости: подростковый возраст - тридцатилетие (Campbell et al., 2003), а затем у женщин между 55 и 60 годами (Hoyer et al., 2003). Средний возраст начала заболевания выше, чем у других тревожных расстройств (Kessler et al., 2004). Что касается типа течения заболевания, то, в целом, данные указывают на его хронический характер с флуктуациями степени выраженности симптоматики, в особенности, в периоды стресса (Stein, 2003). Ретроспективный анализ данных пациентов, принимавших участие в клиническом исследовании, обнаружил трудности разделения персистирования и повторного заболевания ГТР, тем не менее, выявил наличие признаков его хронического персистирующего течения (цит.по Noyes et al., 1996). Вместе с тем, данные проспективных исследований показывают, что заболевание может иметь признаки эпизодического с периодическими обострениями (Yonkers, 1996, 2000). Эпизоды имеют тенденцию к более выраженному персистированию с возрастом (Wittchen, Hoyer, 2001). Генерализованное тревожное расстройство имеет низкую вероятность ремиссии. В соответствии с данными Harvard Brown Anxiety Research Programm (HARP, Bruce et al., 2005), только 15% пациентов достигают полноценной ремиссии длительностью, по меньшей мере, 2 месяца в течение первого года после заболевания, 25% - в течение 2 лет после заболевания, 38% - после 5 лет. Через 12 лет только 58% страдающих ГТР находились в состоянии полной ремиссии, что на 15% ниже, чем при большом депрессивном расстройстве. Среди лиц, достигших качественной ремиссии, 27-39% дают полноценное обострение в течение 5-летнего катамнестического периода (Yonkers et al., 2000). В целом, процент полностью излечившихся от ГТР ниже, чем при депрессии (Bruce et al., 2005).

К факторам, приводящим к хронификации и обострениям ГТР, относят раннее начало заболевания и наличие сопутствующих заболеваний, в особенности, расстройств личности (Yonkers et al., 2000), при этом наиболее часто генерализованное тревожное расстройство развивается у лиц с избегающим или зависимым вариантом личностной патологии (Dyck et al., 2001, Sanderson, Wetzler, 1991). В целом, 61% больных ГТР набирают критерии диагностики расстройств по II оси (Grant et al., 2005), при этом наиболее выраженная ассоциация обнаружена с кластером С (избегающее,

зависимое, обсессивно-компульсивное), умеренно выраженная с кластером А (параноидальное, шизоидное, шизотипическое) и самая низкая с кластером В (антисоциальное, пограничное, истерическое и нарциссическое) расстройств личности (Grant et al., 2005).

Следует подчеркнуть, что одна из унитарных гипотез вовсе придает невротизации – стабильным чертам личности, определяющим эмоциональную неустойчивость и уязвимость к стрессу и тревоге – ключевую роль в развитии ГТР (Bienvenu et al., 2001, Khan et al., 2005). Более высокие показатели нейротизма значительно увеличивают риск развития тревоги и депрессии. Коморбидность (фенотипическая корреляция) между большим депрессивным расстройством (БДР) и ГТР составила 0,41, при этом на уровень невротизации приходилось 39% наблюдаемой корреляции у обоих полов (Khan et al., 2005). Высокий процент больных с коморбидной депрессией вновь вызывает сомнения в самостоятельности диагноза ГТР, поскольку 72% заболевших в течение жизни обнаруживают признаки аффективных расстройств, прежде всего депрессии и дистимии (Kessler et al., 2002).

Хотя дискуссия об этиопатогенезе генерализованного тревожного расстройства еще не завершена, современные представления о механизмах его развития базируются на биопсихосоциальной модели психических расстройств, в соответствии с которой как генетические, так и средовые составляющие могут играть роль в развитии ГТР (Stein 2009, Simon, 2009). Генетические факторы предопределяют биологическую уязвимость индивидуума, которая при взаимодействии с условиями развития формирует подвижный фенотип. Нежелательный опыт стрессовых событий может оказаться более травмирующим у лиц с генетической уязвимостью, при этом развитие патологии может модулироваться социальной поддержкой или, напротив, социальной депривацией. Стресс становится триггером, если воспринимается скорее как чрезмерный или угрожающий, что оказывает влияние как та физическое, так и на психическое состояние (Keck et al., 2011).

Предложенная модель заболевания легла в основу рекомендуемых стратегий терапии генерализованного тревожного расстройства. Одно из последних международных руководств по лечению ГТР было опубликовано в октябре 2008 года Всемирной федерацией обществ биологической психиатрии WFSBP (Banderlow et al., 2008). Первой линией препаратов для лечения ГТР в нем названы ингибиторы обратного серотонина и норадреналина (SNRI), ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) и прегабалин. Все эти группы препаратов одобрены Европейскими регулирующими органами для терапии ГТР на основе обширных исследований III фазы. В 2010 году шведский Национальный совет по здоровью и благополучию отнес бензодиазепины к третьей линии терапии. Поведенческая терапия (КПТ) также является рекомендуемым для лечения ГТР

вариантом терапии (Hoyer, Gloster, 2009). 50% лиц, закончивших курс лечения, и 40% из тех, кто начал лечение в контролируемом исследовании, показали улучшение функционирования. Систематическая десенсибилизация, конфронтация с раздражителем, тренинг преодоления страха, тренинг решения проблем, системная имманентная терапия по Fiegenbaum (1988), когнитивная терапия по Beck (1981), а также техники информирования, самонаблюдения, тренировка восприятия здесь и сейчас, техники расслабления, интенсивная конфронтация с постоянным беспокойством в виде когнитивно-эмоциональной конфронтации в представлениях, имагинативное столкновение с разнообразными пугающими катастрофами (энткатастрофизация), специальные когнитивные техники, тренинг социальной компетенции и целый ряд других методик направлены на улучшение осведомленности пациентов о заболевании, принятие, частичный контроль и преодоление беспокойства, избегание рецидива. Следует отметить, что ранние лечебные подходы были нацелены, в первую очередь, на телесные аспекты расстройства. В настоящее время наиболее распространена комбинация когнитивной терапии и методик расслабления, когнитивно-бихевиоральной терапии с частичным встраиванием в лечебный процесс конфронтативных элементов, например, исследований ситуаций, в которых происходит усиление беспокойства. Кроме того, происходит встраивание прикладных методик релаксации, в которых пациенты обучаются расслаблению и техникам совладания в заряженных страхом ситуациях. Специфическая для ГТР методика когнитивно-поведенческой терапии не разработана. Кроме того, ее подходы нередко подвергают критике за недостаточное принятие во внимание интерперсональных конфликтов пациентов, страдающих ГТР. Несколько иначе выглядит психодинамическое направление психотерапии генерализованной тревоги, в рамках которой предложена краткосрочная терапевтическая программа с применением психодинамических техник (Crits-Christoph, 1995). Наряду с этим высокодифференцированным подходом имеется еще несколько указаний на применение психодинамических техник без развития специфической аналитической модели расстройства (Durham et al., 1994). Симптомы рассматриваются как замещение вытесненного конфликта, связанного с бессознательными, неприятными или запрещенными чувствами (Möller, 1992), целью терапии, таким образом, служит изменение личности таким образом, что удаляется почва для развития симптомов тревоги, при этом подавленные чувства раскрываются и адекватно перерабатываются в терапевтической ситуации.

Вместе с тем, психоаналитические техники, в особенности, в начале процесса терапии имеют ограничения применения или не могут использоваться вовсе, поскольку пациенты с выраженными нарушениями Я в классических психоаналитических сеттингах дают опасную для них регрессию, их хрупкая структура Я может испытывать до-

полнительное потрясение, что может спровоцировать развитие психоза. В начале лечения у таких лиц речь идет об улучшении возможностей преодоления тревоги, для чего используется не классический психоанализ, а психоаналитически ориентированная кризисная интервенция или краткосрочная терапия (Morschitzky, 1998).

Относительно эффективности препаратов, зарегистрированных в результате рандомизированных контролируемых исследований для терапии ГТР, известно, что примерно 60-75% пациентов отвечает на терапию препаратами группы СИ-ОЗС (эсциталопрам, пароксетин, сертралин) при 40-60% респонсе на плацебо (Baldwin et al., 2009). Аналогичные результаты получены в рандомизированных контролируемых исследованиях для дулоксетина, венлафаксина и прегабалина (Baldwin, Ajel 2007).

Анксиолитический эффект прегабалина, его влияние на психический, соматический и вегетативный компоненты тревоги были оценены в ряде клинических исследований, которые имели двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн, в пяти из них предусматривался активный контроль – лоразепам (Feltner et al., 2003, Pande et al., 2003), алпразолам (Rickels, 2005) и венлафаксин (Kasper, 2009, Montgomery, 2008). Были получены данные о безопасности применения прегабалина у пациентов с ГТР старше 65 лет (Montgomery, 2006). В результате исследований было показано, что прегабалин эффективен при ГТР, обладает выраженным анксиолитическим эффектом, реализующимся уже на первой неделе лечения, что сопоставимо с реализацией эффекта при терапии бензодиазепинами, сохраняющимся при длительном применении и характеризующимся редуцией как психического, так и соматического (в том числе вегетативного) компонента тревоги, без развития толерантности (Kasper, 2009, Nutt, 2009, Arnold, 2007, Crofford, 2005, Straube, 2010, Hindmarch, 2005). При изучении процесса перевода больных, длительное время принимавших бензодиазепины, на терапию прегабалином было обнаружено улучшение их когнитивного и психомоторного функционирования (Hadley, 2012).

Прегабалин может рассматриваться как терапевтическая альтернатива при ГТР при неэффективности антидепрессантов или при смене препарата в связи с развитием побочных эффектов. В таких случаях назначение прегабалина, как правило, приводит к быстрой редуции тревоги. (Вельтищев и др., 2013).

Следует отметить, что в отличие от большинства антидепрессантов прегабалин не ингибирует фермент цитохром P450 (Wensel, 2012). В этой связи он не имеет негативных лекарственных взаимодействий с другими препаратами, в частности, с варфарином, что обеспечивает его безопасное применение в общей медицинской практике у больных ГТР и хроническими соматическими заболеваниями. Особое внимание уделялось изучению влияния прегабалина на нарушения сна. Достоверная редуция бессонницы при

применении прегабалина в сравнении с плацебо регистрировалась во всех исследованиях ГТР, о чем свидетельствуют данные их объединенного анализа (Lydiard, 2010).

Систематический обзор результатов исследований эффективности бензодиазепинов, проведенных в рамках доказательной медицины, показал наличие достоверной эффективности данной группы препаратов, сравнимой с применением техник когнитивно-поведенческой психотерапии, и высокую скорость наступления их эффекта (Gould et al., 1997). Вместе с тем, применение бензодиазепиновых транквилизаторов ограничивается низкой эффективностью в отношении сопутствующих депрессивных симптомов, и значимыми нежелательными эффектами: седацией, нарушениями памяти и психомоторных функций, что приводит к прекращению лечения до наступления оптимального анксиолитического эффекта (Martin et al., 2007). Другой потенциальной проблемой использования бензодиазепиновых транквилизаторов является риск развития толерантности, употребления с вредными последствиями и зависимости, а также обострения симптомов тревоги после прекращения приема препарата (Tyrer и др. 1983; Rickels et al., 1988). Все это привело к тому, что применение бензодиазепинов рекомендовано либо для краткосрочной терапии (до 4 недель) (Baldwin et al, 2005), либо пациентам, не ответившим минимум на два препарата, либо тем, у кого тревога имеет выраженный характер, приводит к серьезным нарушениям социального функционирования и дистрессу (Nutt, 2005).

Еще одной проблемой терапии ГТР является отсутствие консенсуса в отношении критериев ремиссии (Ballenger et al., 1999). Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований эсциталопрама (Bandelow et al., 2006) показал, что общий балл HAM-A, равный или меньший 9, соответствует категории «Пограничное состояние» по шкале тяжести заболевания CGI-I (Guy, 1976), что ставит под сомнение возможность использования шкальной оценки для верификации состояний ремиссии при ГТР.

Только несколько рандомизированных контролируемых исследований позволили оценить относительную эффективность различных препаратов по сравнению с плацебо. Величина общего среднего эффекта разрешенных к применению препаратов составила 0,39, при этом обнаружены некоторые различия данного показателя у разных классов лекарственных средств: прегабалин - 0,50; гидроксизин - 0,45; SNRI - 0,42; бензодиазепины - 0,38; SSRI - 0,36 и бупирон - 0,17 (Hidalgo et al., 2007). Прогнозирование ответа на терапию всеми рекомендованными классами препаратов затруднительно. Предикторами лучшего ответа на терапию служат короткий период наличия симптоматики (данные из исследования венлафаксина и флуоксетина, Perugi et al., 2002; Simon et al., 2006), наличие коморбидной дистимии (данные исследования венлафаксина, Perugi et al., 2002). Прогнозировать ответ на терапию могут наличие сопут-

ствующих психических расстройств (Rodriguez et al., 2006), депрессия или паническое расстройство в анамнезе (исследование венлафаксина, Pollack et al., 2003), степень социального повреждения (Rodriguez et al., 2006). Меньшую вероятность ответа на терапию эсциталопрамом предсказывала более низкая базовая тяжесть симптомов тревоги (Stein et al., 2006), а история применения бензодиазепинов связана с более низким ответом на терапию венлафаксином (Pollack et al., 2003). Наличие сопутствующих депрессивных симптомов, вероятно, не снижает общий ответ на терапию прегабалином пациентов с первичным ГТР (Stein et al., 2008).

Нет однозначного ответа на вопрос, как долго должна продолжаться терапия препаратом до момента принятия решения об оправданности его смены. Известно, что большее снижение значения HAM-A после 1 недели терапии диазепамом предсказывают высокую вероятность ответа через 6 недель (Downing, Rickels, 1985). Ограниченная редукция тяжести симптомов (снижение общего показателя HAM-A на 25% или меньше) на 2 неделе терапии предсказывает отсутствие ответа на бупирон или лоразепам на 6 неделе лечения (Laakmann et al., 1998). Степень ответа на терапию после одной или двух недель приема прогнозирует ответ на бензодиазепиновые транквилизаторы или азаперон (или плацебо) на 8 неделе приема (Rynn et al., 2006). Начало эффекта, определенное как уменьшение балла HAM-A на 20% и более после 2 недель терапии, - значимый предиктор ответа на терапию дулоксетином (Pollack et al., 2008) и эсциталопрамом (Baldwin et al., 2009) в end-point. В целом, считается, что вероятность возникновения ответа на терапию низка, если после 4 недель приема «начало действия препарата незаметно» (Baldwin et al., 2009).

Изданные в последнее время рекомендации по терапии генерализованного тревожного расстройства предполагают применение поддерживающей терапии, по крайней мере, в течение 6 месяцев после первоначального ответа на препарат (Baldwin et al., 2005, Canadian Psychiatric Association, 2006), однако может быть целесообразным более длительный период продолжения лечения. Из пяти исследований по профилактике рецидивов ГТР в четырех продемонстрирована противорецидивная эффективность более длительного курса (до 18 месяцев, исследование эсциталопрама, Allgulander et al., 2006) терапии эсциталопрамом, пароксетином, прегабалином или дулоксетином (Allgulander

et al., 2006; Stocchi et al., 2003; Feltner et al., 2008; Davidson et al., 2008).

Относительно тактики ведения больного с неадекватным ответом на инициальную терапию препаратами первой линии существует большое количество разногласий. Потенциально возможно увеличение дозировки используемого препарата, переход на другое лекарственное средство, доказавшее свою эффективность, комбинация с другим психотропным препаратом или психотерапией. Результаты исследований не дают оснований заключить, что применение более высоких доз антидепрессантов может быть предпочтительным (Rickels et al., 2003, Baldwin et al., 2006a). Тем не менее, специальный анализ объединенных данных рандомизированных контролируемых исследований прегабалина показал, что более высокие дозы (200-450 мг / сут) обладают большей эффективностью, чем более низкие (150 мг / день), по сравнению с плацебо (Bech, 2007).

Следует отметить, что клиническая практика, к сожалению, далека от идеальных медицинских рекомендаций. Пациенты, страдающие генерализованным тревожным расстройством, осматриваются психиатром в течение первого месяца после направления в специализированные учреждения, однако 45% пациентов чувствуют себя плохо во временной период более 2 лет до постановки диагноза ГТР (Wittchen et al., 2002). Более 80% опрошенных психиатров отмечают, что направленным пациентам были прописаны бензодиазепины прежде, чем они были направлены на консультацию к специалисту (Baldwin et al., 2012). Только один из четырех пациентов с ГТР получает адекватную (достаточную) медикаментозную терапию, при этом около 40% получают анксиолитики, только 25% с минимальной дозировкой и длительностью (Baldwin et al., 2012). Меньше трети пациентов адекватно лечатся посредством психотерапии и лекарственных препаратов. Целевая когнитивная поведенческая терапия применяется редко (Wittchen, Jacobi, 2006). На наш взгляд, подобного рода ситуация характерна и для Российской Федерации. Все это требует привлечения пристального внимания, прежде всего, специалистов первичной медицинской сети к проблемам диагностики и терапии генерализованного тревожного расстройства, разработки и внедрения стандартов и протоколов ведения пациентов, страдающих тревожными расстройствами, а также обязательного внесения в программы постдипломного образования врачей общей практики курсов, посвященных проблемам «малой» психиатрии.

#### Литература

1. Allgulander C, Florea I, Huusom AK. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. - *Int J Neuropsychopharmacol.* - 2006.- Vol.9. - P. 495-505.
2. Allgulander C. Generalized Anxiety Disorder: Review of Recent Finding. - *J.Exp.Clin.Med.* - 2012. - Vol. 4. - P.88-91.
3. Allgulander C. Morbid anxiety as a risk factor in patients with somatic diseases: a review of recent findings. - *Mind Brain J Psychiatry.* - 2010. - Vol.1. - P.11-19.
4. Anseaeu M, Dierick M, Buntinkx F, Cnockaert P, De Smedt J, Van Den Haute M, Vander Mijnsbrugge D. (2004). High prevalence of mental disorders in primary care. - *Journal of Affective*

- Disorders. – 2004. - Vol.78. – P. 78.49-55, ISSN 0165-0327.
5. Arnold LM, Crofford LJ, Martin SA et al. The effect of anxiety and depression on improvements in pain in a randomized, controlled trial of pregabalin for treatment of fibromyalgia. *Pain Med* 2007; 8 (8): 633–8.
  6. Baldwin DS, Ajel K (2007) The role of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatric Dis Treat* 3:185–191
  7. Baldwin DS, Huusom AKT, Maehlum E (2006a) Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 189:264–272
  8. Baldwin DS, Stein DJ, Dolberg O et al (2009) How long should an initial treatment period be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. *Hum psychopharmacol*, 24:269–275
  9. Ballenger JC (1999) Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 60(suppl 22):29–34
  10. Bandelow B, Baldwin DS, Dolberg OT. (2006) What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? *J Clin Psychiatry* 67:1428–1434
  11. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ. WFSBP task force on treatment guidelines for anxiety obsessivecompulsive post-traumatic stress disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive compulsive and post-traumatic stress disorders d first revision. *World J Biol.Psychiatry* 2008;9:248–312.
  12. Baruffol E., Thilmany M.C. Anxiety, depression, somatization, and alcohol abuse prevalence rates in general Belgian community sample. *Acta Psychiatr. Belg.*, 1993, 93, pp.136–153
  13. Bech P (2007) Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials. *Pharmacopsychiatry* 40:163–168
  14. Beck, A.T.Emery, G. (1981). *Kognitive Therapie bei Angst und Phobien*. Tübingen: DGVT.
  15. Beesdo K, Hoyer J, Jacobi F, Low NC, Hufler M, Wittche HU. Association between generalized anxiety levels and pain in a community sample: evidence for diagnostic specificity. *J Anx Disord* 2009;23:684–93.
  16. Bienvenu OJ, Brown C, Samuels JF, et al. Normal personality traits and comorbidity among phobic, panic and major depressive disorders. *Psychiatry Res* 2001;102:/ 73–85.
  17. Bollu V, Bushmakin AG, Cappelleri JC et al. Pregabalin reduces sleep disturbance in patients with generalized anxiety disorder via both direct and indirect mechanisms. *Europ J Psychiat* 2010; 24: 18–27.
  18. Bruce S.E., Yonkers K.A., Otto M.W. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia and panic disorder: 12-year prospective study. *Am.J.Psychiatry*, 2005, 62, p.1179–1187
  19. Campbell, L. A., Brown, T. A. & Grisham, J. R. (2003). The relevance of age of onset to the psychopathology of generalized anxiety disorder. *Behavior Therapy*, 34, 31–48.
  20. Canadian Psychiatric Association (2006) Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatr* 51:9S–91S
  21. Crits-Christoph P, Crits-Christoph K, Wolf-Palacio D, Fichter M, Rudick D: Brief supportive-expressive psychodynamic therapy for generalized anxiety disorder; in Barber JP, Crits-Christoph P (eds): *Dynamic Therapies for Psychiatric Disorders (Axis I)*. New York, Basic Books, 1995, pp 43–83
  22. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized doubleblind placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4): 1264–73.
  23. Davidson JRT, Wittchen H-U, Llorca P-M et al (2008) Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:673–681
  24. Di Nardo, P. A., Moras, K., Barlow, D. H., Rapee, R. M. & Brown, T. A. (1993). Reliability of DSM-III-R anxiety disorder categories. Using the Anxiety Disorders Interview Schedule (ADIS-R). *Archives of General Psychiatry*, 50, 251–256.
  25. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 1st edition.1952. Washington, DC: American Psychiatric Association.
  26. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2nd edition.1968. Washington, DC: American Psychiatric Association.
  27. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edition.1980. Washington, DC: American Psychiatric Association.
  28. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edition, revised. 1987. Washington, DC: American Psychiatric Association.
  29. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, Vol. 886. 1994. Washington, DC: American Psychiatric Association.
  30. Downing RW, Rickels K (1985) Early treatment response in anxious outpatients treated with diazepam. *Acta Psychiatr Scand* 72:522–528
  31. Durham RC, Murphy T, Allan T, Richard K, Treiving LR, Fenton GW: Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalized anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1994;165:315–323.
  32. Dyck, I. R., Phillips, K. A., Warshaw, M. G., Dolan, R. J., Shea, M. T., Stout, R. L. et al. (2001). Patterns of personality pathology in patients with generalized anxiety disorder, panic disorder with and without agoraphobia, and social phobia. *Journal of Personality Disorders*, 15, 60–71.
  33. Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R et al (2008) Long-term efficacy of pregabalin in generalized



- anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 23:18–28
34. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ et al. A randomized doubleblind placebo-controlled fixed-dose multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (3): 240–9.
  35. Fenichel O. *The psychoanalytic theory of neurosis*. New York, NY: Norton. 1945
  36. Fiegenbaum, W. (1988). Long-term efficacy of ungraded versus graded massed exposure in agoraphobics. In: Hand I und Wittchen H.-U. (Ed.) *Panic and Phobias II*. Berlin: Springer.
  37. Gonano C, Latzke D, Sabeti-Aschraf M et al. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery. *J*
  38. Gould RA, Otto MW, Pollack MH et al (1997) Cognitive behavioural and pharmacological treatment of generalised anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. *Behav Ther* 28:285–305
  39. Grant, B. F., Hasin, D. S., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Ruan, W. J., Goldstein, R. B. et al. (2005). Prevalence, correlates, comorbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychological Medicine*, 35, 1747-1759.
  40. Gurney C, Roth M, , Kerr GT, Schapira K. 1972. Studies in the classification of affective disorders: The relationship between anxiety states and depressive illness-II. *Br J Psychiatry* 121:162–166.
  41. Guy W (1976) The clinical global impression severity and impression scales. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopathology. Rockville, MD. US Dept Health, Education and Welfare, 218–222
  42. Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E. Switching from long-term benzodiazepinetherapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2012; 26 (4): 461–470.
  43. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JRT (2007) An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 21:864–872
  44. Hindmarch I, Trick L, Ridout F. A double-blind placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. *Psychopharmacol Berl* 2005; 183 (2): 133–143.
  45. Hinton DE, Park L, Hsia C, Hofmann S, Pollack MH. Anxiety disorder presentations in Asian populations: a review. *CNS Neurosci Ther* 2009;15:295–303.
  46. Holsboer-Trachsler E, Prieto R. Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 1–12.
  47. Hoyer J, Gloster A.T. Psychotherapy for generalized anxiety disorder: don't worry, it works! *Psychiatr Clin No Am* 2009;32:629-40.
  48. Hoyer, J., Beesdo, K., Becker, E. S. & Wittchen, H.-U. (2003). Epidemiologie und nosologischer Status der generalisierten Angststörung. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 32, 267-275.
  49. Hranov L. Comorbid anxiety and depression: illumination of a controversy *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2007; 11(3): 171-189.
  50. Johnson EK, Jones JE, Sidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life, in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:544-50.
  51. Kartal M. **Challenges and Opportunities in Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care in: Anxiety and Related Disorders Edited by Agnes Szirmai**, 2011, p. 71-86.
  52. Kasper S, Herman B, Nivoli G et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 24 (2). – P. 87–96.
  53. Keck M.E., Ropohl A., Rufer M., Hemmeter U.M, Bondolfi G., Preisig M., Rennhard S., Hatzinger M., Holsboer-Trachler J., Seifritz E. Die Behandlung der Angsterkrankungen. *Schweiz Med.Forum*, 2011, 11, S. 558-566
  54. Kessler, R. C., Andrade, L. H., Bijl, R. V., Offord, D. R., Demler, O. V. & Stein, D. J. (2002). The effects of comorbidity on the onset and persistence of generalized anxiety disorder in the ICPE surveys. *Psychological Medicine*, 32, 1213-1225.
  55. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O. V., Jin, R., Merikangas, K. R. & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 593-602.
  56. Kessler, R. C., Walters, E. E., Wittchen, H.-U. (2004). Epidemiology. In R.G.Heimberg, C. L. Turk, & D. S. Mennin (Eds.), *Generalized anxiety disorder: Advances in research and practice*. (pp. 29-50). New York: Guilford Press.
  57. Khan AA, Jacobson KC, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Personality and comorbidity of common psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 2005;186:190-6
  58. Knoff W.F. A history of the concept of neurosis, with a memoir of William Cullen. *Am. J. Psychiatry*, 1970, 127:120–124
  59. Kraepelin E, Lange J. *Psychiatrie*. Band I (neunte Auflage), 1927, Johann Ambrosius Barth, Leipzig.
  60. Laakmann G, Schu"le C, Lorkowski G et al (1998) Buspirone and lorazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacol* 136:357–366
  61. Lewis A.J. . In: Scott B, editor. *Price's textbook of medicine*. London. 1966
  62. Lewis A.J. The ambiguous word "anxiety." *Int J Psychiatry*, 1970, 9:62–79.
  63. Lieb R., Becker E., Almatara C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, (15) 2005, pp.445-452
  64. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and

- benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13 (2): 229–41
65. Marques L, Robinaugh DJ, LeBlanc NJ, Hinton D. Cross-cultural variations in the prevalence and presentation of anxiety disorders. *Expert Rev Neurother* 2011; 11:313–22.
  66. Martin JLR, Sainz-Pardo M, Furukawa TA et al (2007) Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Psychopharmacol* 21:774–782
  67. Marty, Pierre, and M'Uzan, Michel de. (1962). *La pensée opératoire. Intervention sur le rapport de M. Fain et Ch. David: Aspects fonctionnels de la vie onirique.* XXIIIe Congrès des psychanalystes de langues romanes, Barcelone, 1962, *Revue française de psychanalyse*, 27, Spec. issue, 345–356.
  68. Meyer C., Rumpf J., Hapke U., John U. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorders including nicotine dependence in general population, results from The Northern German TACOS study. *Neurol. Psychiatry Brain Res*, 2001, 9, 75–80
  69. Min S.K., Suh S-Y., Song K.-J. Symptoms to Use for Diagnostic Criteria of Hwa-Byung, an Anger Syndrome *Psychiatry Investig.* 2009 March; 6(1): 7–12. Published online 2009 March 31.
  70. Mitscherlich, A.: *Krankheit als Konflikt.* Edition Suhrkamp, Frankfurt 1971
  71. Mitscherlich, A.: *Zur psychoanalytischen Auffassung psychosomatischer Krankheitsentstehung.* *Psyche* 7 (1953/1954) 561
  72. Möller, Hans-Jürgen (1992). *Psychiatrie.* Stuttgart: Kohlhammer.
  73. Montgomery S, Chatamra K, Pauer L et al. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiat* 2008; 193 (5): 389–94.
  74. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week multicenter randomized double-blind placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiat* 2006; 67 (5): 771–82.
  75. Morschitzky, Hans (1998). *Angststörungen.* Berlin: Springer
  76. Noyes, R., Holt, C. S., & Woodman, C. L. (1996). Natural course of anxiety disorders. In M. Mavissakalian (Ed.), *Long-term treatments of anxiety disorders* (pp. 1–48). Washington DC: APA Press.
  77. Nutt D, Mandel F, Baldinetti F. Early onset anxiolytic efficacy after a single dose of pregabalin: double-blind placebo- and active-comparator controlled evaluation using a dental anxiety model. *J Psychopharmacol* 2009; 23 (8): 867–73.
  78. Nutt DJ (2005) Overview of diagnosis and drug treatment of anxiety disorders. *CNS Spectrums* 10:49–56
  79. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiat* 2003; 160 (3): 533–40.
  80. Perugi G, Frare F, Toni C et al (2002) Open-label evaluation of venlafaxine sustained release in outpatients with generalized anxiety disorder with comorbid depression or dysthymia: effectiveness, tolerability and predictors of response. *Neuropsychobiol* 46:145–149
  81. Pollack MH, Kornstein SG, Spann ME, et al (2008) Early improvement during duloxetine treatment of generalized anxiety disorder predicts response and remission at endpoint. *J Psychiatr Res* [Epub ahead of print]
  82. Pollack MH, Meoni P, Otto MW et al (2003) Predictors of outcome following venlafaxine extended-release treatment of DSM-IV generalized anxiety disorder: a pooled analysis of short- and long-term studies. *J Clin Psychopharmacol* 23:250–259
  83. *Psychopharmacol* 2011; 25 (2): 249–53.
  84. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week multicenter double-blind placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiat*, 2005; 62 (9): 1022–30.
  85. Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I et al (1988) Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal: prospective study of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatr* 45:444–450
  86. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J et al (2003) Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 160:749–756
  87. Rodriguez BF, Weisberg RB, Pagano ME et al (2006) Characteristics and predictors of full and partial recovery from generalized anxiety disorder in primary care patients. *J Nerv Ment Dis* 194:91–97
  88. Romera I, Fürnandez-Pürez S, Montego BL, Caballero F, Caballero L, Arbesü JB, Delgado-Cohen H. Generalized anxiety disorder, with or without co-morbid major depressive disorder, in primary care: prevalence of painful somatic symptoms, functioning and health status. *J Affect Disord* 2010; 127:160e8.
  89. Roth M, Gurney C, Kerr GT. 1972. Studies in the classification of affective disorders: the relationship between anxiety states and depressive illness-I. *Br J Psychiatry* 121:147–161.
  90. Roy-Byrne PP, Wagner A. Primary care perspectives on generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry.* Vol.65, No.13, (2004), pp. 20–26
  91. Rynn M, Khalid-Khan S, Garcia-Espana F (2006) Early response and 8-week treatment outcome in GAD. *Depress Anx* 23:461–465
  92. Sanderson, W. C. & Wetzler, S. (1991). Chronic anxiety and generalized anxiety disorder: Issues in comorbidity. In R.M. Rapee & D. H. Barlow (Eds.), *Chronic anxiety: Generalized anxiety disorder and mixed anxiety-depression* (pp. 119–135). New York: Guilford Press.
  93. Schur M. (1955). Comments on the metapsychology of somatization. *Psychoanal. Study Child* 10, 119–164.

94. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Movem Disord* 2000;15:669e77
95. Shorter E, Tyrer P. Separation of anxiety and depressive disorders: blind alley in psychopharmacology and classification of disease. *Br Med J* 2003;327(7407):158-160. [Comment *Br Med J* 2003;327(7419):869-70].
96. Sifneos P. E. The prevalence of "alexithymia" in psychosomatic patient // *Psychother. Psychosom.* - 1973. - Vol. 22. - p. 255 - 262.
97. Simon N.M. Generalized anxiety disorders and psychiatric comorbidities such as depression, bipolar disorders, and substance abuse. *J.Clin.Psychiatry*, 2009, Suppl.2, pp.10-14
98. Simon NM, Zalta AK, Worthington JJ 3rd et al (2006) Preliminary support for gender differences in response to fluoxetine for generalized anxiety disorder. *Depress Anx* 23:373-376
99. Slade, T. & Andrews, G. (2001). DSM-IV and ICD-10 generalized anxiety disorder: Discrepant diagnoses and associated disability. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36, 45-51.
100. Slater E, Roth M. 1969. Mayer-Gross Slater and Roth *Clinical Psychiatry*. 3rd edition. Baltimore, MD:
101. Stefansson J.G., Lindai E., Bjornsson J.K., Guomundsdottir A. Lifetimes prevalence of specific mental disorders among people born in Iceland in 1931/ *Acta Psychiatr.Scand.*, 1991 (84), 142-149
102. Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, Baldinetti F, Mandel F (2008a) Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:422-430
103. Stein DJ, Baldwin DS, Dolberg OT et al (2006) Which factors predict placebo response in anxiety disorders and major depression? An analysis of placebo-controlled studies of escitalopram. *J Clin Psychiatry* 67:1741-1746
104. Stein M.B. Neurobiology of generalized anxiety disorders. *J.Clin.Psychiatry*, 2009, Suppl.2, pp.15-19
105. Stein, D. J. (2001). Comorbidity in generalized anxiety disorder: Impact and implications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 29-34.
106. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH et al (2003) Efficacy and tolerability of paroxetine for the longterm treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 64:250-258
107. Stone M.H. History of anxiety disorders. In: Stein DJ, Hollander E (eds) *Textbook of anxiety disorders*. American Psychiatric Publishing, Washington, DC 2002
108. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatol Oxford* 2010; 49 (4): 706-15.
109. Tyrer P, Owen R, Dawling S (1983) Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. *Lancet* 321:1402-1406
110. Tyrer P. General neurotic syndrome and mixed anxiety-depressive disorders. In: Tyrer P, editor. *Classification of neurosis*. New York: Wiley; 1989. P. 132-64.
111. Tyrer P. The case for cothymia: mixed anxiety and depression as a single diagnosis (Editorial). *Br J Psychiatry* 2001;/179:/191-193.
112. Uexküll T., Wesiack W., Wissenschaftstheorie und psychosomatische Medizin, ein bio-psycho-soziales Modell. In *Psychosomatische Medizin*, Hrsg Adler R., Herrmann J.M., Köhle K., Schonecke O.W., von Uexküll, Wesiak W., 3 Aufgabe. Urban & Schwarzenberg. 1986, SS.1-30.
113. Üstün T.B., Sartorius N. *Mental illness in general health care, an international study*. Chichester, John Wiley and Sons on behalf of the World Health Organization, 1995.
114. Wensel T.M., Powe K.W., Cates M.E. Pregabalin for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder// *The Annals of Pharmacotherapy* n 2012 March, V. 46, p. 424-429
115. Wittchen H-U, Hoyer J. Generalized Anxiety Disorder: Nature and Course. (2001). *Journal of Clinical Psychiatry* Vol.62, No.11, (2001), pp. 15-18, ISSN: 1555-2101.
116. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Hüfler M, Hoyer J. (2002). Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *Journal of Clinical Psychiatry*. Vol.63, Supplement No. 8 (2002), pp.24-34, ISSN: 0887-6185.
117. Wittchen H-U, Jacobi F. Angststörungen. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Robert Koch-Institut, Heft 21, 2006. 28 S.
118. Wittchen H-U, Kessler RC., Beesdo K., Krause P, Höfler M., Hoyer J. Generalized anxiety disorder and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J. Clin.Psychiatry* 2002, 63 (suppl.8), p. 24-34
119. Wittchen, H.-U. Hoyer, J. (2001). Generalized anxiety disorder: Nature and course. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 15-21.
120. Yonkers, K. A., Dyck, I. R., Warshaw, M. G. & Keller, M. B. (2000). Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry*, 176, 544-549.
121. Yonkers, K. A., Warshaw, M. G., Massion, A. O. & Keller, M. B. (1996). Phenomenology and course of generalized anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry*, 168, 308-313.
122. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Издательство: Институт общегуманитарных исследований. - 2009. - 320 с.
123. Вельтищев Д.Ю., Марченко А.С. Генерализованное тревожное расстройство: проблемы диагностики, прогноза и психофармакотерапии. - Современная терапия психических расстройств - 2013. - № 1.
124. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней (10-й пересмотр).- СПб, «Оверлайд». - 1994. - С.202.

125. Министерство здравоохранения СССР. *Психические расстройства (раздел Y «международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 9-го пересмотра», адаптированный для использования в СССР)*, Москва, 1984.
126. Фрейд З., Брейер Й. *Исследования истерии. Собрание сочинений в 26 томах. Том 1.*, Издательство: Восточно-Европейский Институт Психоанализа. - 2005. - 464 с.
127. Чахава В.О., Лесс Ю.Э. *Клинико-эпидемиологическое исследование генерализованного тревожного расстройства. - Социальная и клиническая психиатрия. - 2008. - С.38-41.*
128. Чуркин А.А. *Результаты эпидемиологического исследования распространенности ГТР среди населения крупного промышленного города. Доклад на экспертном совещании по вопросам диагностики и терапии ГТР. - 25.03.2010.*

**Сведения об авторе**

**Залуцкая Наталья Михайловна** - ведущий научный сотрудник НИПНИ им. В.М.Бехтерева, Санкт-Петербург.