

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕГАБАЛИНА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ТРЕВОЖНОМ РАССТРОЙСТВЕ

Я.А. Сторожакова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

В данной работе, посвященной терапии генерализованного тревожного расстройства, представлены расширенные рефераты статей D.E.Feltner и соавт. [1] и K.Rickels и соавт. [2].

Актуальность этих исследований не вызывает сомнений в силу ряда обстоятельств. В первую очередь, важно указать, что генерализованное тревожное расстройство (ГТР) известно как одна из наиболее распространенных психических болезней: заболеваемость в течение года составляет от 3 до 5%, в течение жизни – от 4 до 7%. Распространенность ГТР у пациентов первичной медицинской сети такова, что диагностируется в 8% посещений, а еще в 4% посещений диагноз формально не ставится, так как диагностические критерии представлены неполностью. ГТР обладает склонностью к хроническому течению, может вызывать пожизненное состояние дистресса и нарушения во многих областях функционирования. При наличии коморбидной депрессии отмечается повышенный риск суицида. Психопатологические симптомы (тревога, напряженность, беспокойство) являются кардинальными для ГТР, но широкий круг вегетативных, скелетно-мышечных, желудочно-кишечных и респираторных нарушений, наряду с бессонницей, существенно осложняют клиническую картину заболевания. Возраст начала ГТР приходится на старший подростковый и ранний юношеский периоды с типичной продолжительностью болезни свыше 10 лет. Хроническое течение и выраженность симптоматики у пациентов как раз в период завершения личностного становления и накопления социальных достижений приводят к значимому снижению уровня личностного и социального функционирования и ухудшению качества жизни. Эти потери сравнимы с таковыми у пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством.

С учетом приведенных данных, поиск эффективной и безопасной фармакотерапии ГТР приобретает большое значение. Одними из наиболее часто используемых препаратов при лечении ГТР являются бензодиазепины; в качестве альтернативы применялся буспирон – небензодиазепиновый частичный агонист 5HT_{1a}-рецепторов. Однако данный фармакотерапев-

тический подход сопряжен с определенным риском. Бензодиазепины вызывают когнитивные нарушения и ухудшение моторики, они приводят к формированию зависимости с потребностью длительного приема, а также к злоупотреблению ими, особенно у пациентов с алкогольной или лекарственной зависимостью в анамнезе. Буспирон, хотя и не имеющий описанных рисков, обладает отсроченным началом терапевтического действия и менее эффективен, чем бензодиазепины. Это может отрицательно повлиять на комплаенс, что наиболее вероятно у больных, уже имеющих опыт лечения бензодиазепинами.

В последние годы в лечении ГТР стали применяться антидепрессанты из группы СИОЗС (в частности, пароксетин) и СИОЗСН (венлафаксин). Однако антидепрессанты также обладают отсроченным началом терапевтического эффекта, по сравнению с бензодиазепинами, и могут вызывать проблемы с комплаенсом в связи с возникновением сексуальной дисфункции и других побочных эффектов.

Прегабалин является новым анксиолитическим препаратом, показавшим свою эффективность в исследованиях на животных с применением искусственно созданных моделей тревоги. По механизму анксиолитического действия прегабалин отличается от других применяемых при ГТР лекарственных средств. Будучи структурным аналогом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), данный препарат показал свою эффективность при диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии и парциальной эпилепсии. Тесно связываясь с альфа-2-дельта протеином, который влияет на кальциевые каналы и при связывании уменьшает приток кальция в нервные окончания, прегабалин уменьшает высвобождение ряда нейротрансмиттеров, в том числе глутамата, норадреналина и субстанции P. Прегабалин неактивен в отношении ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов и метаболически не превращается в ГАМК или в ее антагонист. Характерны быстрая всасываемость препарата (время достижения максимальной концентрации составляет 1 час), линейная фармакокинетика в пределах диапазона терапевтических доз; период полужизни составляет 6 часов, выделение преимуще-

ственно (92%) почками, в основном (89%) в неизменном виде. Препарат не подавляет ферменты цитохрома P450, которые, в свою очередь, не нарушают его фармакокинетику.

Таким образом, прегабалин представляет собой потенциально новый класс анксиолитических средств для лечения ГТР с отличным от других анксиолитиков механизмом действия. Препарат неактивен в отношении ГАМК_A- и ГАМК_B или бензодиазепиновых рецепторов, не связывается с пресинаптическими или постсинаптическими серотониновыми рецепторами, не ингибирует обратный захват серотонина или норадреналина.

В статье D.E.Feltner и соавт. [1] приводятся описание и результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого, с фиксированной дозой, мультицентрового клинического исследования фазы 2 по применению прегабалина у больных с генерализованным тревожным расстройством. В исследование включались амбулаторные пациенты старше 18 лет, отвечающие критериям DSM-IV для диагностики ГТР, при отсутствии коморбидности с любым другим диагнозом по оси I, за исключением дистимии, простой фобии, социальной фобии, соматизированного расстройства и большого депрессивного расстройства в анамнезе. Исключались больные с текущим депрессивным эпизодом, алкогольной или лекарственной зависимостью, а также суицидальным риском. При наличии коморбидного психического расстройства основным должен был быть диагноз ГТР. Дизайн исследования включал три этапа. На первой неделе пациенты не получали никаких препаратов, что позволяло оценить стабильность симптоматики ГТР и устранить эффекты предшествующего лечения. Второй этап длился 4 недели, что рассматривалось как достаточный срок лечения для установления анксиолитических возможностей прегабалина при ГТР. В первые 6 дней происходило наращивание доз препаратов до достижения 150 мг/сут (50 мг 3 раза в сут) или 600 мг/сут (200 мг 3 раза в сут) прегабалина или 6 мг/сут (2 мг 3 раза в сут) лоразепама. По завершении 4-недельного этапа лечения препараты в течение недели постепенно отменялись. Такой дизайн соответствовал цели исследования: во-первых, оценить эффективность и безопасность прегабалина в сравнении с плацебо при ГТР и, во-вторых, определить соотношение дозы и терапевтического ответа для прегабалина, а также сравнить лоразепам с плацебо и прегабалин с лоразепамом.

Результаты исследования показали, что прегабалин является эффективным и безопасным средством при краткосрочном лечении ГТР. Степень терапевтического эффекта на основании динамики состояния по Шкале тревоги Гамильтона (НАМ-A) в группе больных, получавших прегабалин 200 мг 3 раза в день, была сходна с эффектом других видов терапии ГТР. Терапевтический эффект высоких доз лоразепама, используемого в данном исследовании как препарат

сравнения, также соответствовал результатам, представленным в ранее опубликованных сообщениях о его эффективности, и статистически не отличался от эффекта прегабалина 200 мг 3 раза в сут. Таким образом, можно сделать вывод о том, что результат лечения в этих двух группах сходен с таковым при других известных видах активной терапии ГТР. При этом важно отметить значимый эффект прегабалина 200 мг 3 раза в день в отношении как психической, так и соматической тревоги по подшкалам НАМ-A, что можно считать многообещающим признаком эффективности препарата при широком спектре тревожных расстройств. Кроме того, эффект лечения наступал уже в конце первой недели приема препаратов. Если полученные данные подтвердятся в последующих исследованиях, то это послужит свидетельством превосходства прегабалина 200 мг 3 раза в день над трициклическими антидепрессантами, СИОЗС и бупропионом. Для подтверждения этого преимущества потребуются исследования по прямому сравнению прегабалина и других небензодиазепиновых анксиолитиков в лечении ГТР.

Часть пациентов отвечали критериям коморбидного расстройства настроения, хотя баллы по Шкале депрессии Гамильтона (НАМ-D) были низкими или умеренными. Несмотря на это, эффект прегабалина в дозе 200 мг 3 раза в день на баллы по НАМ-D превышал эффект плацебо. Наличие антидепрессивного действия прегабалина потребует дополнительного изучения на популяции пациентов с основным диагнозом депрессии.

Что касается нежелательных эффектов терапии, то со стороны центральной нервной системы они были более распространены в группе, получающей прегабалин 200 мг 3 раза в сут, и в группе лоразепама, по сравнению с плацебо. Несмотря на частоту нежелательных явлений со стороны ЦНС, многие пациенты хорошо переносили прегабалин в дозе 200 мг 3 раза в сут, что подтверждается количеством больных, полностью завершивших участие в исследовании (около 70%), тогда как в группе лечения лоразепамом таких пациентов была только половина. Это можно объяснить меньшей тяжестью нежелательных явлений в группе лечения прегабалином, хотя их частота в двух группах была сходной. Относительно высокая суточная доза лоразепама в данном исследовании могла способствовать худшей переносимости и меньшему числу больных, полностью завершивших участие в исследовании. Кроме того, оценивались нежелательные явления в сексуальной сфере, частота которых на основании самоотчетов пациентов оказалась значительно ниже, чем это обычно описывается при применении СИОЗС. Проводилась также оценка офтальмологической безопасности, показавшая, что сужения полей зрения при приеме прегабалина не происходило. Объяснением может служить краткосрочный курс приема препарата, и требуется дальнейший офтальмологический мониторинг при более длительном лечении.

В заключение, авторы делают вывод о безопасности и эффективности прегабалина при краткосрочном лечении ГТР. При этом остаются неизученными вопросы об эффективности и переносимости данного препарата при использовании различных режимов дозирования и длительности лечения, долгосрочной эффективности, влиянии соматической и психиатрической коморбидности, рисках и преимуществах применения прегабалина в сочетании с другими психотропными средствами. Вместе с тем, прегабалин в данном исследовании показал себя возможной альтернативой имеющихся вариантов фармакотерапии ГТР.

В публикации K.Rickels и соавт. [2] приводятся результаты сходного по дизайну исследования терапии ГТР, в котором в качестве препарата сравнения использовался алпразолам. В исследование были скринированы 696 пациентов, из них рандомизировано 454 пациента, составившие пять практически одинаковых по числу больных терапевтических групп: в трех группах использовались фиксированные дозы прегабалина (300 мг/сут, 450 мг/сут и 600 мг/сут, соответственно), разделенные равномерно на три приема в день; в четвертой группе пациенты получали алпразолам в дозе 1,5 мг/сут, также в три приема в день; пациенты в пятой группе получали плацебо. В течение первой недели терапии происходило титрование активных препаратов до достижения запланированной дозы. Критерием отбора была суммарная оценка по шкале HAM-A 20 баллов и выше, динамика баллов по этой шкале служила и основным критерием эффективности. Все три группы лечения прегабалином и группа лечения алпразоламом продемонстрировали значимо большую эффективность терапии по сравнению с плацебо уже на первой неделе, судя по суммарному баллу HAM-A, подшкале психической тревоги HAM-A, пункту 1 HAM-A (тревога/беспокойство) и пункту 2 (напряжение), а также по Шкале общего клинического впечатления «улучшение» (CGI-I). По суммарному баллу HAM-A значимо более выраженное улучшение на неделе 1 достигалось в группах прегабалина в дозах 300 и 600 мг/сут ($p < 0,05$) в сравнении с алпразоламом.

Текущее депрессивное расстройство было критерием исключения из исследования. Однако средний балл по шкале HAM-D при исходном обследовании составлял 13, что либо указывало на присутствие легкой степени депрессивной симптоматики у многих пациентов, либо отражало наличие в этой шкале пунктов, оценивающих симптомы тревоги. К концу лечения все активные препараты приводили к значимому улучшению по шкале HAM-D по сравнению с плацебо.

Оценка переносимости и безопасности оказалась благоприятной для всех трех режимов дозирования прегабалина. Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании вследствие нежела-

тельных явлений, составила в группе прегабалина 3% при дозе 300 мг, 8% при дозе 450 мг и 15% при дозе 600 мг, а среди принимающих алпразолам 1,5 мг и плацебо – 14% и 10%, соответственно. Наиболее частые нежелательные явления (сонливость, головокружение и сухость во рту) оценивались как легкие или умеренные. В исследовании было отмечено два случая серьезных нежелательных явлений – 1 в группе плацебо и 1 в группе лечения алпразоламом, ни одно из них не было оценено как связанное с лечением. Ни в одной группе не было отмечено клинически значимых изменений ЭКГ, витальных знаков или лабораторных показателей.

В заключение, авторы отмечают рано наступающий анксиолитический эффект прегабалина (уже на неделе 1). При этом прегабалин вызывал значимое улучшение симптомов как психической, так и соматической тревоги. Последнее выгодно отличало его от алпразолама, который не уменьшал соматические симптомы тревоги на неделе 1. Возможно, что более интенсивное титрование дозы и достижение более высокой дозы, чем 1,5 мг/сут, могло бы усилить эффективность алпразолама. Однако высокая доля выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений (14%) указывает на то, что дальнейшее повышение дозы алпразолама вряд ли будет клинически приемлемым. Важно также подчеркнуть, что прегабалин не вызывал синдрома отмены при завершении исследования, характерного для бензодиазепинов.

Представленное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, это краткосрочный период лечения. Исследователи считали, что 4-недельный курс адекватен для тестирования анксиолитического эффекта прегабалина и при этом минимизирует длительность пребывания другой группы больных на плацебо. Однако необходимы более длительные исследования для оценки долгосрочной клинической эффективности и переносимости прегабалина, а также для проверки наличия симптомов отмены при его более продолжительном использовании. Во-вторых, как обычно происходит при клинических исследованиях ГТР, пациенты с текущей депрессией или другими тревожными расстройствами не были включены. Исследователи, однако, включили все коморбидные тревожные и депрессивные расстройства, имевшие место в анамнезе, а также текущие тревожные и депрессивные расстройства подпороговой выраженности. В-третьих, с клинической точки зрения, исследования с фиксированной дозой могут приводить к недооценке эффективности препарата и большей частоте нежелательных явлений, поскольку титрование дозы в сторону повышения является обязательным и индивидуальный подбор дозы невозможен. Результаты данного исследования подтвердили анксиолитический эффект прегабалина и показали, что суточная доза 300 мг является оптимальной в плане эффективности и переносимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky St.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychopharmacol. 2003. Vol. 23. P. 240–249.
2. Rickels K., Pollack M.H., Feltner D.E. et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder. A 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. Vol. 62. P. 1022–1030.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕГАБАЛИНА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ТРЕВОЖНОМ РАССТРОЙСТВЕ

Я.А. Сторожакова

В статье представлены подробное описание и анализ двух зарубежных клинических исследований, посвященных анксиолитической эффективности и безопасности применения прегабалина у пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР). Дизайн обоих клинических исследований соответствовал рандомизированному, двойному слепому, плацебо контролируруемому, с фиксированной дозой, с активным препаратом сравнения изучению прегабалина с целью опре-

делить его терапевтические возможности в сравнении с бензодиазепинами наряду с его лучшей переносимостью и отсутствием синдрома отмены. Данные исследования подтверждают гипотезу об эффективности и безопасности прегабалина при краткосрочной терапии ГТР.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство, анксиолитические препараты, бензодиазепины, антидепрессанты, прегабалин, эффективность, безопасность.

USE OF PREGABALIN IN GENERALIZED ANXIETY DISORDER

Ya.A. Storozhakova

The article presents a detailed description and analysis of two foreign clinical trials focusing on anxiolytic efficacy and safety of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder (GAD). Both clinical trials were designed as randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, active-comparator study of pregabalin in order to define its therapeutic properties in

comparison with benzodiazepines along with its better tolerability and absence of withdrawal symptoms. The trials support the hypothesis that pregabalin is effective and safe in short-term therapy for GAD.

Key words: generalized anxiety disorder, anxiolytic medication, benzodiazepines, antidepressants, pregabalin, efficacy, safety.

Сторожакова Янина Абрамовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: yanina.storozhakova@gmail.com