

## ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ И СОВРЕМЕННАЯ РОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ АНКСИОЛИТИКАМИ

Н.Н. Иванец<sup>1</sup>, М.А. Кинкулькина<sup>1</sup>, Т.И. Авдеева<sup>1,2</sup>, В.П. Сысоева<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ;  
кафедра психиатрии и наркологии

<sup>2</sup>НИО психического здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ

<sup>3</sup>ФГБУ Научный центр неврологии РАМН

Российские и зарубежные авторы отмечают, что частота диагнозов тревожных расстройств достоверно снижается с увеличением возраста популяции: от 20–30% у лиц 20–40 лет до 3–5% среди лиц старше 65 лет. Изменения объясняют несколькими причинами: тревожные расстройства с увеличением возраста трансформируются в другие заболевания (депрессии, деменции, зависимость от алкоголя и психоактивных веществ (ПАВ), соматические болезни); для больных с тревожными расстройствами типична ранняя смертность; новые случаи заболеваний тревожными расстройствами не характерны для пожилых людей; несовершенство систематики способствует гиподиагностике тревожных расстройств в пожилом возрасте [11, 13, 15, 18, 20, 25, 34, 36, 61].

В течение последних десятилетий рекомендации по психофармакотерапии тревожных расстройств существенно изменились. Роль «препаратов первого выбора» при лечении тревожных расстройств перешла от бензодиазепиновых анксиолитиков к антидепрессантам группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Принципиально лучшая переносимость СИОЗС явилась главной причиной смены приоритетов, наибольшее значение имело отсутствие у СИОЗС «поведенческой токсичности», риска появления когнитивных нарушений и лекарственной зависимости. При этом превосходство СИОЗС или анксиолитиков в эффективности терапии тревожных расстройств не доказано до настоящего времени [1, 11, 13–15, 18, 21, 27, 45, 46, 53, 62]. Пожилой возраст больных мало влияет на переносимость СИОЗС и значительно ухудшает переносимость бензодиазепинов: терапевтические дозы анксиолитиков вызывают дезориентировку, спутанность, амнезию; атаксия на фоне остеопороза ведет к переломам; быстро развиваются лекарственная зави-

симость, стойкий когнитивный дефицит [12, 15, 19, 24, 32, 33, 38, 41, 46, 47, 49, 55, 56, 64].

Современные клинические руководства по психофармакотерапии допускают лечение тревожных расстройств бензодиазепиновыми анксиолитиками при соблюдении нескольких условий. Выбор препарата ограничивается низкопотентными анксиолитиками с коротким временем элиминации и без активных метаболитов. Дозу анксиолитика нельзя поднимать выше минимально эффективной, длительность лечения не должна превышать 4 недели [1, 12, 19, 33, 48]. Для пожилых больных ограничения ужесточаются. Большинство авторов относят пожилой возраст к противопоказаниям применения высокопотентных анксиолитиков с длительной элиминацией [11, 13, 14, 19, 33, 41, 47, 55, 66]. S.A. Jacobson и соавт. утверждают, что фармакокинетика только двух бензодиазепинов (лоразепама и оксазепема) позволяет применять их у пожилых больных [46]. Другие авторы напоминают, что лоразепам – это высокопотентный анксиолитик, крайне часто вызывающий у пожилых больных стойкие когнитивные нарушения [25, 31, 51].

Эффективность монотерапии анксиолитиками доказана для следующих тревожных расстройств: панического расстройства (ПР), генерализованного тревожного расстройства (ГТР), изолированных фобий, соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы («органные неврозы»). При лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) терапия анксиолитиками, включая высокопотентные препараты, неэффективна [19, 46].

Некоторые анксиолитики небензодиазепиновой структуры (афобазол, этифоксин, гидроксизин) хорошо переносятся, не вызывают лекарственной зависимости, но их эффективность остается неуточненной из-за отсутствия результатов рандомизиро-

ванных контролируемых исследований [4, 6, 12, 13, 15, 16, 19, 38, 43, 46, 48, 52, 57, 58].

В течение последних 20 лет объем официальных продаж бензодиазепинов в мире вырос приблизительно в 2 раза [1, 12, 19, 24, 44, 48, 59, 64]. В 2012 году из всех психофармакологических препаратов наиболее часто назначался анксиолитик альпразолам [23]. По мнению ряда авторов, длительный прием анксиолитиков без контроля врача во многих случаях не связан с лекарственной зависимостью [19, 22]. Другие исследователи установили, что большинство пожилых людей, регулярно принимающих анксиолитики без контроля врача – это больные депрессией, не получившие адекватной терапии. Самостоятельный поиск способов облегчения состояния приводит к выбору седативных и снотворных лекарств, нередко в сочетании с алкоголем. Отмена лекарств обостряет депрессию, риск суицида дополнительно повышает доступность метода реализации – отравления седативными препаратами [11, 18, 26, 28, 33, 37, 46, 55, 56]. Объем данной группы постоянно сокращается вследствие естественной и насильственной смертности. Число новых случаев заболеваний достаточно для поддержания стабильной численности группы, но не влияет на рост потребления бензодиазепиновых анксиолитиков.

В отличие от самолечения больных, врачи часто сознательно нарушают рекомендации по применению анксиолитиков. Расширяя показания к назначению, врачи выбирают высокопотентные анксиолитики с длительным периодом элиминации и активными метаболитами. Преимущества мощного и длительного эффекта анксиолитика выглядят намного весомее потенциально возможных осложнений. Многолетняя продолжительность приема анксиолитиков также часто является инициативой врачей или результатом пассивного соглашения с выбором пациента. Максимум несоответствий официальным практическим рекомендациям выявлен при лечении тревожных расстройств у пожилых больных.

Во Франции врачи общей практики более 90% бензодиазепиновых анксиолитиков назначают больным старше 65 лет; преобладают лоразепам, бромазепам и альпразолам (высокопотентные анксиолитики), длительность приема у 30,2% составила от 1 года до 5 лет, у 38,2% – дольше 5 лет. В 97,1% случаев врачи подтвердили «давление» пациентов при назначении анксиолитиков; 90,5% врачей согласились с необходимостью отмены анксиолитиков, но только 27,1% провели отмену на практике, остальные отказались по формальным причинам [49]. В Бразилии лица старше 60 лет принимали бромазепам, диазепам, клоназепам и лоразепам (высокопотентные анксиолитики), в 2/3 случаев дольше 1 года [24]. В соматическом стационаре Токио (Япония) больным старше 55 лет назначались высокопотентные анксиолитики: бротиазолам, этизолам, триазолам и лоразепам [56]. В психиатри-

ческом кабинете поликлиники, ПНД и ПБ г. Москвы 30–40% назначений анксиолитиков занимали феназепам или диазепам (препараты с длительной элиминацией); часто назначались клоназепам и альпразолам (высокопотентные анксиолитики), у 22,8% больных длительность приема превышала 10 лет [1, 12]. Психиатры Московской области назначали практически только феназепам, диазепам или диазепам с циклобарбиталом («реладорм»), 75% больных получали анксиолитики более 6 месяцев [8].

Приведенные выше данные могут объяснить показатели роста производства и продаж бензодиазепиновых анксиолитиков.

Одной из составляющих широкого распространения и роста медицинского применения бензодиазепинов является частый выбор монотерапии бензодиазепиновыми анксиолитиками в качестве основного метода лечения тревожных расстройств. В настоящее время среди психиатров, врачей общей практики, врачей других специальностей в России и за рубежом широко распространено игнорирование рекомендаций приоритета СИОЗС над назначением анксиолитиков для лечения больных с тревожными расстройствами. Некоторое влияние оказывают предпочтения пациентов, но они не являются определяющими [1, 8, 11, 12, 14, 18, 19, 23, 38, 48, 49, 56, 58, 60, 65].

Сравнительный анализ мотиваций врачей и пациентов при выборе лечения анксиолитиками обнаруживает больше совпадений, чем отличий (табл. 1). Также в таблицу включены основные причины, заставляющие врачей и больных нарушать официальные рекомендации по применению анксиолитиков.

Выбор монотерапии бензодиазепиновыми анксиолитиками при лечении тревожных расстройств можно объяснить инертностью клинического мышления и недостатком актуальной научно-методической информации среди врачей первичной медицинской сети. С другой стороны, аргументы врачей в пользу выбора данной терапии не лишены определенных оснований, некоторые психиатры являются сторонниками монотерапии анксиолитиками. Роль бензодиазепиновых анксиолитиков при лечении тревожных расстройств пожилого возраста еще менее очевидна. Выявленные разногласия обосновали актуальность и цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ эффективности и переносимости психофармакотерапии тревожных расстройств пожилого возраста при использовании анксиолитиков и препаратов других психофармакологических групп.

### Материалы и методы исследования

На этапе отбора больных в исследование было включено 80 женщин старше 50 лет, обратившихся в Клинику психиатрии им С.С. Корсакова УКБ №3 ГБОУ ВПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и в

**Сравнение аргументации больных и врачей при выборе лечения анксиолитиками; основные причины нарушений рекомендаций применения анксиолитиков**

Основные аргументы больных	Основные аргументы врачей
Эффект лечения наступает сразу/через несколько часов, не требуется ожидание в течение нескольких недель/месяцев	Анксиолитики позволяют максимально быстро помочь больному с тревогой, начало приема лекарств совпадает с началом терапевтического действия; дозозависимое противотревожное действие позволяет выбрать препарат и оптимальную дозу в первый визит к врачу
Противотревожный, седативный и снотворный эффект анксиолитиков воспринимается как «мягкий» и «естественный». Снотворное действие помогает при основном заболевании, при бессоннице, связанной с соматическими заболеваниями и изменениями цикла сна-бодрствования в пожилом возрасте	
Анксиолитики предпочтительнее препаратов других групп из-за минимума субъективно тяжелых побочных действий	Анксиолитики вызывают мало субъективно неприятных побочных эффектов, жалобы и отказы от терапии крайне редки
	При случайной* или намеренной** передозировке анксиолитики безопаснее многих седативных препаратов (трициклических антидепрессантов, антипсихотиков)
	При отсутствии анксиолитиков больной предпочтет алкоголь и другие психоактивные вещества психотерапии препаратами других групп***
	Терапия антидепрессантами чаще требует госпитализации, особенно в начале лечения или при изменении схемы терапии
При назначении комплексной терапии анксиолитиком и СИОЗС больные часто принимают один анксиолитик – «действует только эта таблетка», после развития самостоятельного противотревожного действия СИОЗС продолжают принимать анксиолитики, опасаясь обострения тревоги при переходе к монотерапии антидепрессантами	Активирующее действие СИОЗС усиливает тревогу; СИОЗС требуют индивидуального подбора терапии с динамической компенсацией побочных эффектов седативными препаратами; лечение СИОЗС требует непрерывного приема в течение 6 месяцев; побочные эффекты СИОЗС субъективно тяжелые, прекращение приема СИОЗС вызывает тяжелый «синдром отмены»
Ощущение кратковременности и неглубокой тяжести тревожного расстройства вызывает непонимание и отказ от лекарств, требующих многомесячного приема	Кратковременность и неглубокая тяжесть многих тревожных расстройств не требуют серьезного вмешательства в обмен нейромедиаторов, происходящего при терапии антидепрессантами
	В большинстве медицинских учреждений непсихиатрического профиля анксиолитики доступнее антидепрессантов
Большинство анксиолитиков дешевле СИОЗС	Низкая стоимость большинства анксиолитиков позволяет назначать их больным с любым уровнем дохода. Предпочтение феназепам и диазепам психиатрами амбулаторий г. Москвы и Московской области объясняется в т.ч. их ценовой доступностью
Часть больных настаивает на назначении анксиолитиков вследствие лекарственной зависимости; врач становится объектом типичного манипулятивного поведения аддиктивного больного с целью доступа к психоактивному веществу	
<b>Причины нарушений рекомендаций по проведению терапии анксиолитиками</b>	
Выбор высокопотентных анксиолитиков с длительным периодом элиминации	
Сильный и длительный противотревожный эффект	Сильный и длительный противотревожный эффект
Отсутствие критики к «поведенческой токсичности», когнитивным нарушениям	Отсутствие (игнорирование) информации о высоком риске побочных действий и лекарственной зависимости
Лекарственная зависимость (патологическое влечение к эйфоризирующему действию)	
Депрессия с планами суицида путем передозировки лекарств	
Превышение сроков лечения	
Мнение врача	Постоянный прием анксиолитиков снижает необходимость частых и длительных визитов больного с обязательной психотерапией; содержание и время встречи с больным сокращается до выписывания нового рецепта
Страх «синдрома отмены»	Выбор «стабильности» против сложного процесса отмены анксиолитиков и подбора новой терапии
Формирование лекарственной зависимости	****С помощью просьб, угроз, аггравации, манипуляций больной добивается пассивного согласия или договора на продление терапии

Примечания: \* – большинство несчастных случаев предотвращает правильное хранение лекарств; \*\* – недоступность одного из методов не является препятствием для реализации истинного суицида; \*\*\* – верно для небольшой части больных; \*\*\*\* – при этом врач не соблюдает закон.

научно-консультативное отделение ФГБУ Научный центр неврологии РАМН по направлению психиатра или врача другой специальности. Диагностическое заключение направившего специалиста у всех пациенток соответствовало тревожным расстройствам рубрики F4 международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Для подробного обследования, уточнения диагноза и подбора терапии больные направлялись в стационар Клиники психиатрии им С.С. Корсакова УКБ №3.

В исследование не включались больные: с деменцией умеренной и тяжелой степени (MMSE<sup>1</sup><20), с наркоманией и алкоголизмом, шизофренией (включая психический дефект эндогенного типа), с острыми галлюцинаторно-бредовыми психозами, острой соматической и неврологической патологией.

Все больные были обследованы соматически и неврологически, проводилось нейропсихологическое обследование и нейровизуализация (компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга).

После подробного клинико-психопатологического обследования у большинства больных диагноз был скорректирован: у 51 больной было диагностировано депрессивное расстройство, у 3 больных – неврозоподобная шизофрения (F21.3). В результате в исследовании осталось 26 больных с диагнозами тревожных расстройств, соответствующих критериям рубрики F4 МКБ-10. Основные клинико-анамнестические характеристики включенных в исследование больных приведены в табл. 2. Распределение тревожных расстройств у больных, включенных в исследование, представлено на рис. 1.

Для оценки состояния больных в динамике использовался клинико-психопатологический метод и стандартизированные психометрические шкалы: шкалы объективной (врачебной) оценки и шкалы анкети-

рования (опросники) больных. Для оценки тревоги применялась Шкала тревоги Гамильтона (HARS), больные заполняли краткую форму Опросника тревоги в гериатрии (Geriatric Anxiety Inventory; GAI-SF); для оценки депрессии применялись шкала Монтгомери-Асберга (MADRS) и Гериатрическая шкала (опросник) депрессии (GDS-15). Когнитивные показатели оценивались с помощью Мини-теста оценки когнитивных функций (MMSE) [35, 54]. Выбор лекарственных препаратов в исследовании базировался на общих принципах психофармакотерапии пожилых больных [14, 18, 46]. Дизайн работы соответствовал принципам проведения открытого сравнительного исследования.

Больные с тревожными расстройствами были разделены на 2 подгруппы, сопоставимые по основным клинико-демографическим показателям.

Первая подгруппа (10 больных) получала терапию пароксетином – антидепрессантом из класса СИОЗС, показавшим в ряде исследований высокую эффективность и переносимость при лечении тревожных расстройств, в том числе у больных пожилого возраста [11, 13–15, 18, 21, 27, 46, 53].

Больным второй подгруппы случайным образом назначалась терапия одним из двух анксиолитиков: 50,0% (8 больных) получали терапию альпразоламом, другая половина (50,0%) больных принимала анксиолитик тофизопам.

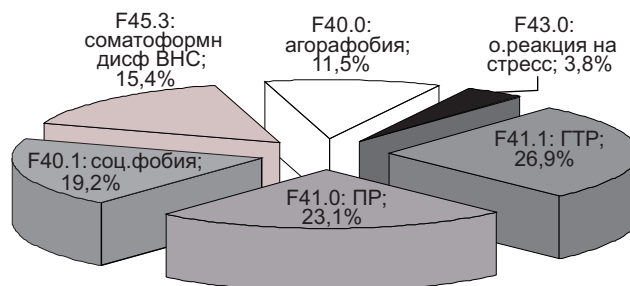


Рис. 1. Распределение тревожных расстройств по критериям рубрики F4 МКБ-10 у больных пожилого возраста, включенных в исследование

Таблица 2

**Основные клинико-анамнестические характеристики больных пожилого возраста с тревожными расстройствами, включенных в исследование**

	Число больных; абс.; (%)
Наследственная отягощенность по соматической патологии; да/нет	16 (61,5%) / 10 (38,5%)
Наследственная отягощенность по психической патологии; да/нет	14 (53,8%) / 12 (46,2%)
Образование высшее / среднее и среднее специальное	17 (65,4%) / 9 (34,6%)
Состоит в браке / не замужем; разведена; вдова	15 (57,7%) / 11 (42,3%)
Хронические соматические заболевания; да / нет	23 (88,4%) / 3(11,6%)
Средний возраст больных; лет	56,0±6,8
Средняя длительность заболевания; лет	5,8±3,6
Средний возраст начала заболевания; лет	50,9±6,3
Средний суммарный балл HARS (Шкала тревоги Гамильтона)	30,2±5,3
Средний балл субшкалы психической тревоги HARS	15,4±6,5
Средний балл субшкалы соматической тревоги HARS	14,8±5,7
Средний балл MADRS (Шкала депрессии Монтгомери-Асберга)	16,5±4,6
Средний балл GAI-SF (Опросник тревоги в гериатрии)	4,3±0,8
Средний балл GDS-15 (Гериатрическая шкала депрессии)	10,2±2,9
Средний балл MMSE (Мини-тест оценки когнитивных функций)	26,3±2,5

Альпразолам был выбран как типичный сильный анксиолитик, «стандарт» в сравнительных исследованиях терапии тревоги. Безопасность использования альпразолама у пожилых больных повышает короткий период элиминации [10, 14, 15, 23, 46, 65].

Тофизопам был выбран в качестве представителя анксиолитиков, атипичных по структуре и клиническим эффектам. Механизм действия тофизопама не связан с бензодиазепиновыми рецепторами, что клинически проявляется противотревожным действием без «поведенческой токсичности», низким риском привыкания и развития зависимости, интактностью когнитивных функций. Способность тофизопама купировать соматические симптомы тревоги без седации («вегетостабилизирующее действие») высоко оценена вне психиатрии [3, 7, 9, 14, 29, 46].

Все больные получали психофармакотерапию в течение 12 недель. Подбор дозы проводился индивидуально, в соответствии с психическим состоянием и переносимостью лечения. Оценка эффективности терапии включала традиционные критерии: клиническое улучшение состояния, число респондеров (больных с 50%-ным и большим снижением исходного значения HARS), достижение клинической и психометрической ремиссии (HARS<18); скорость развития эффекта и побочные действия лекарств (по критериям UKU<sup>2</sup>) [18, 46].

В табл. 3 перечислены основные характеристики проводимой психофармакотерапии у больных пожилого возраста с тревожными расстройствами.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных методов статистического анализа, рекомендованных для медико-биологических исследований [17].

### Результаты исследования и обсуждение

При определении эффективности психофармакотерапии тревожных расстройств у больных пожилого возраста по числу респондеров при оценке по шкале HARS после 12 недель лечения было выявлено следующее. Число больных, ответивших на терапию анксиолитиками (62,5% респондеров,

равное в группах, получавших терапию тофизопамом и альпразоламом), превышало число респондеров (40,0%) среди больных, получавших терапию пароксетином (рис. 2). Выявленные отличия не достигли уровня статистической значимости, в первую очередь из-за малого числа больных в подгруппах и в исследовании в целом. Обнаруженные тенденции соответствуют данным литературы, указывающим на низкую скорость развития противотревожного и антифобического действия СИОЗС (иногда требующего не менее 6 месяцев терапии). Быстрое развитие эффекта анксиолитиков после 12 недель лечения формирует заметное преимущество результатов, но в случае продолжения лечения и развития «отложенного» анксиолитического действия пароксетина разница может значительно сократиться [14, 15, 38, 50, 65].

Эффективность пароксетина в терапии тревожных расстройств у пожилых больных в среднем была ниже эффективности лечения пароксетином тревожных расстройств молодого возраста по данным литературы. В исследовании В.О.Чахава и соавт. [21] у молодых больных (36±8,2 лет) с ГТР после 6 недель терапии пароксетином средний уровень респондеров (50%-ное снижение суммарного балла HARS) составил 68,5%, доза антидепрессанта варьировала от 10 до 60 мг/сут. Лучший результат и высокая скорость развития эффекта терапии, вероятно, связаны с молодым возрастом больных, более высокими средними дозами пароксетина и менее очевидно – с хорошим соматическим здоровьем выборки исследования, критерии включения которого отсеивали всех больных с соматической патологией и органическим поражением ЦНС любой тяжести.

В исследовании Р.Р.Борукаева [4] проводилось лечение ГТР у больных молодого возраста. После 6 недель терапии альпразоламом суммарный уровень респондеров (50%-ное снижение суммарной HARS) составил 57,5%, что несколько ниже результатов применения альпразолама в нашем исследовании (62,5% респондеров). Учитывая большую длитель-

<sup>2</sup>UKU – Udvald for Kliniske Undersogelser Scale (Шкала оценки нежелательных явлений фармакотерапии).

Таблица 3

#### Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных пожилого возраста

Препарат	Число больных; абс. (%)	Суточные дозы
Основная терапия		
Пароксетин	10 (38,6%)	10–40 мг/сут
Альпразолам	8 (30,7%)	0,5–2 мг/сут
Тофизопам	8 (30,7%)	50–150 мг/сут
Дополнительные назначения		
Кветиапин	5 (19,2%)	12,5–50 мг/сут
Вальпроат натрия	3 (11,5%)	150–300 мг/сут
Рисперидон	1 (3,8%)	1,5 мг/сут

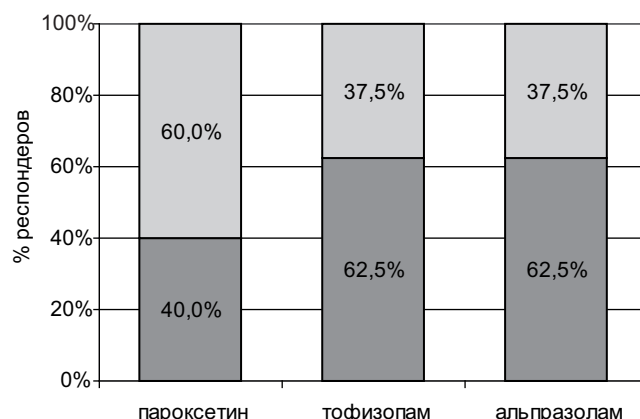


Рис. 2. Эффективность психофармакотерапии тревожных расстройств у больных пожилого возраста после 12 недель терапии различными препаратами

ность терапии (12 нед. против 6) и полиморфный нозологический состав пожилых больных с тревожными расстройствами, отличия можно считать незначимыми. Автор установил, что возраст больных старше 45 лет является достоверным отрицательным предиктором эффективности терапии.

Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных пожилого возраста сопровождалась следующими побочными действиями лекарственных препаратов.

При лечении пароксетином у 8 (80,0%) больных в течение первой недели терапии усилилась тревога, обострилась бессонница. Больные соглашались продолжить лечение только при дополнительном назначении седативных препаратов (применялись малые дозы атипичных антипсихотиков или антиконвульсантов; препараты и дозы перечислены в табл. 3). Анксиолитики не назначались во избежание нарушения дизайна исследования. У 7 (70,0%) больных отмечалось снижение аппетита и потеря веса, к 12 неделе терапии у 4 (40,0%) больных масса тела оставалась ниже нормы.

При лечении альпразоламом у большинства больных отмечались явления «поведенческой токсичности». У 6 (75,0%) больных отмечалась выраженная дневная сонливость, одновременно снижалось качество ночного сна (частые пробуждения, кошмарные сновидения). У 3 (37,5%) больных снижение внимания и памяти достигало уровня амнестической дезориентировки без критики к данным симптомам. После завершения 12 недель терапии и отмены альпразолама когнитивные функции полностью восстановились. У 2 (25%) больных отмечались элементы атаксии, падения без потери сознания и существенных травм. На протяжении всех 12 недель терапии альпразоламом практически у всех больных в различной степени выраженности отмечались элементы парадоксального эмоционального реагирования. Отмечалась типичная своеобразная эмоциональная лабильность: на фоне благодушного настроения в течение дня многократно по незначительному поводу или без причины возникала раздражительность до дисфории и агрессии, которая через несколько минут сменялась благодушием. У 1 больной (12,5%) возникло парадоксальное усиление тревоги с психомоторным возбуждением; после снижения дозы альпразолама состояние нормализовалось. В отличие от группы, получающей лечение пароксетином, больные самостоятельно практически не жаловались на побочные эффекты, при расспросе в течение всего периода терапии оценивали свое самочувствие как «хорошее» и «удовлетворительное». Весьма характерной была следующая динамика состояния – в первые дни приема альпразолама при назначении низких доз пациенты отмечали отчетливое улучшение самочувствия, значительное уменьшение или прекращение тревоги и беспокойства. Через несколько

дней тревога, беспокойство, нарушения сна возобновлялись, и добиться их редукции удавалось только путем повышения суточной дозы препарата. В дальнейшем большая часть больных просили «еще повысить дозу», объясняли что «хотят гарантированно избавиться от тревоги». Все больные, получавшие терапию альпразоламом (8 больных – 100%), после завершения 12 недель лечения настаивали на продолжении терапии «только этим лекарством»; объясняли, что «препарат мне пошел», просили «еще один рецепт на всякий случай». Все перечисленные симптомы с высокой вероятностью указывают на признаки формирования лекарственной зависимости.

При лечении тофизопамом все больные завершили 12 недель терапии без дополнительных назначений. 3 (37,5%) больных отмечали сухость во рту, 4 (50,0%) больных жаловались на запоры, но связь данных жалоб с началом приема тофизопама и дозой препарата достоверно не прослеживалась. В течение первых 2–3 недель терапии данные жалобы дезактуализировались. Возможно, часть описанных ощущений отражала гипертонус симпатической нервной системы в рамках симптоматики самого тревожного расстройства, симптомы уменьшались по мере купирования тревоги. У 2 (25,0%) больных отмечалось усиление раздражительности и трудности при засыпании в течение первой недели терапии; симптомы купировались самостоятельно без дополнительных назначений. После 12 недель лечения при необходимости больные соглашались продолжить терапию по прежней схеме или с заменой препарата без настойчивых субъективных предпочтений; признаков формирования лекарственной зависимости от тофизопама не наблюдалось.

Переносимость пароксетина была наиболее низкой в течение всех 12 недель терапии тревожных расстройств пожилого возраста и явно уступала переносимости анксиолитиков (особенно субъективной). Лечение пароксетином в большинстве случаев требовало дополнительного назначения седативных препаратов, повышая суммарную лекарственную нагрузку, нежелательную для больных пожилого возраста. По данным литературы, при лечении ГТР у больных молодого возраста переносимость пароксетина также была низкой. Побочные эффекты пароксетина (усиление тревоги и бессонницы) выявлены у 60% больных, более чем в 2/3 случаев отмечено больше одного побочного действия. Около половины побочных эффектов потребовали медикаментозной коррекции: дополнительного назначения седативных и снотворных препаратов, лекарств для стабилизации вегетативно-сосудистых расстройств. Таким образом, переносимость пароксетина при лечении тревожных расстройств в молодом возрасте значительно превышает переносимость у пожилых больных [21].

Побочные действия альпразолама при лечении тревожных расстройств в пожилом возрасте совпа-

дали с данными литературы, но встречались чаще и протекали тяжелее, чем у молодых больных [10, 14, 15, 23, 46, 65].

Переносимость тофизопама отличалась от альпразолама отсутствием «поведенческой токсичности», парадоксальных реакций усиления тревоги и раздражительности. Наиболее важным результатом представляется отсутствие развития лекарственной зависимости, что выгодно отличает тофизопам не только от альпразолама, но и большинства других анксиолитиков. В целом, спектр и частота побочных эффектов тофизопама при лечении тревожных расстройств пожилого возраста соответствовали данным литературы [9, 14, 46].

Изучение динамики психопатологической симптоматики при проведении психофармакотерапии тревожных расстройств у больных пожилого возраста проводилось одновременно с помощью клинического метода и по показателям психометрических шкал объективной и субъективной оценки тревоги и депрессии. Синхронная психометрическая оценка депрессии вызывала особенный интерес: при субклинической выраженности депрессии по усредненной оценке MADRS, разброс и тяжесть отдельных депрессивных симптомов в выборке значительно варьировали. Сравнение показателей шкал оценки тревоги и депрессии до начала лечения и после 12 недель терапии выявило достоверные отличия не только для тревожной симптоматики (ожидаемый результат), но и для депрессивной: значения шкал оценки депрессии достоверно отличались до начала лечения и после окончания 12 недель терапии (рис. 3).

Для уточнения роли субклинических депрессивных симптомов в динамике тревожных расстройств у больных пожилого возраста при проведении психофармакотерапии и выявления возможного искажающего влияния психометрических шкал был проведен следующий анализ. Сравнивались уровни «психометрической ремиссии» (число больных с оценкой ниже «порога ремиссии») по шкалам субъективной и объективной оценки тревоги и депрессии до начала

и после 12 недель психофармакотерапии. Результаты представлены в табл. 4.

Анализ результатов в первую очередь позволяет отметить высокий уровень совпадений оценок шкалы тревоги Гамильтона с оценками краткого опросника тревоги в гериатрии, а также согласованность психометрических данных с клиническими. Идентичность врачебной оценки и данных анкетирования не только подчеркивает высокую диагностическую эффективность опросника GAI-SF, но и указывает на высокую сохранность когнитивных функций и критики к заболеванию у пожилых больных с тревожными расстройствами. Если вспомнить, что при включении больных в исследование применялись жесткие критерии отбора для выделения тревожных расстройств пожилого возраста в «чистой форме», то можно считать когнитивную сохранность и полную критику типичными признаками тревожных расстройств пожилого возраста. Малый итоговый объем выборки, вероятно, отражает общее низкое число больных тревожными расстройствами в пожилом возрасте и сложность доказательства «первичности» тревоги у пожилых пациентов с множеством сопутствующих заболеваний, а также дополняет данные других авторов, отметивших снижение числа тревожных расстройств у пожилых [11, 13, 15, 18, 20, 25, 34, 36, 61].

Но и у пожилых больных с «чистым» тревожным расстройством выявлены интересные особенности динамики субклинических депрессивных симптомов. По субъективной и врачебной оценке, более 3/4 пожилых больных с тревожными расстройствами до начала терапии имели также симптомы депрессии, мало заметные при клиническом обследовании. После 12 недель психофармакотерапии, по данным анкетирования и врачебной оценки, около 80% больных полностью избавлялись от симптомов депрессии вне зависимости от выбора лечения анксиолитиком или антидепрессантом. У 50% этих же больных симптоматика тревожных расстройств сохранялась на клиническом уровне и требовала продолжения терапии.

Таблица 4

**Доля больных пожилого возраста с «психометрической ремиссией» (по шкалам врачебной оценки и шкалам-опросникам) до начала лечения и после 12 недель терапии тревожных расстройств**

Значения «порогового балла» ремиссии шкал	Доля больных в ремиссии (психометрической)	
	До начала терапии	После 12 недель терапии
Шкала тревоги Гамильтона; ремиссия при HARS<17	0 (0%)	13 (50%)
Шкала депрессии Монтгомери-Асберга; ремиссия при MADRS<12	7 (26,9%)	22 (84,6%)
Опросник тревоги в гериатрии, ремиссия при GAI-SF<3	1 (3,8%)	13 (50%)
Гериатрическая шкала депрессии; ремиссия при GDS<7	6 (23,1%)	20 (76,9%)

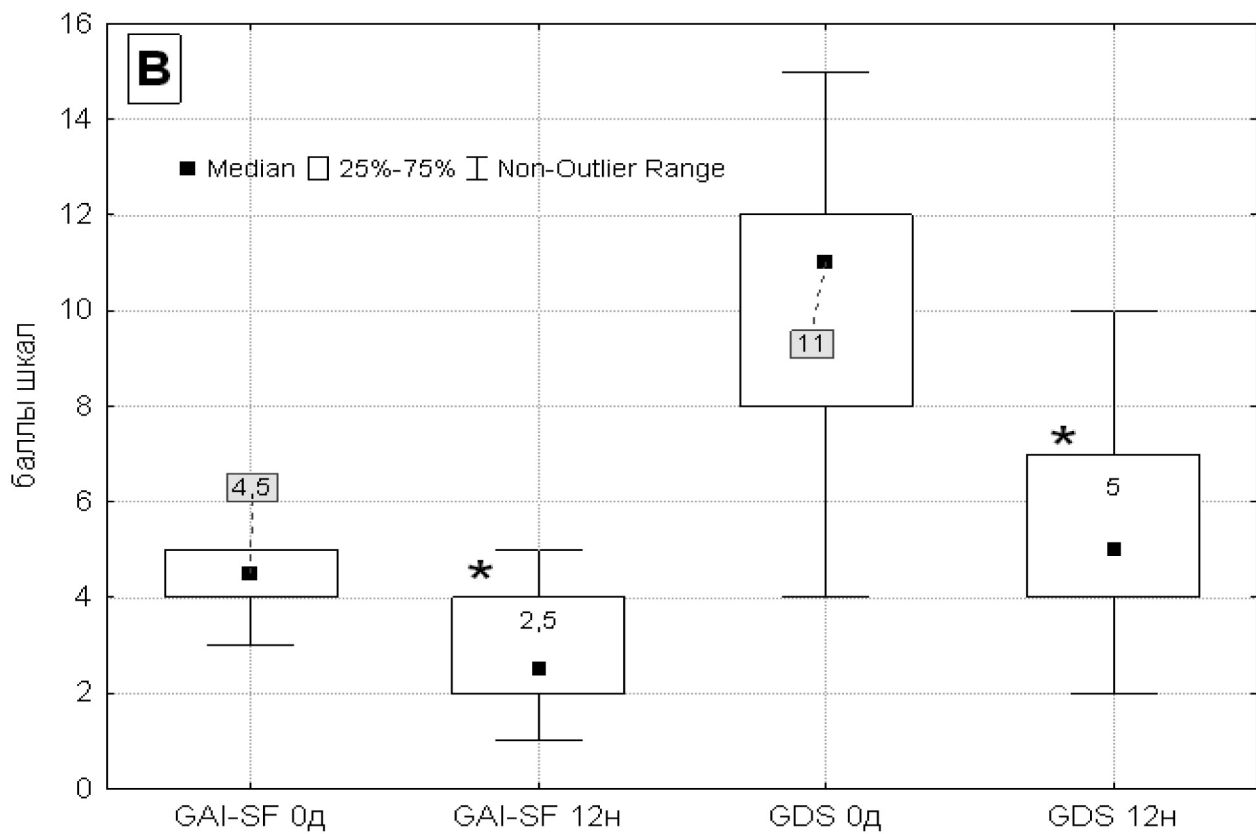
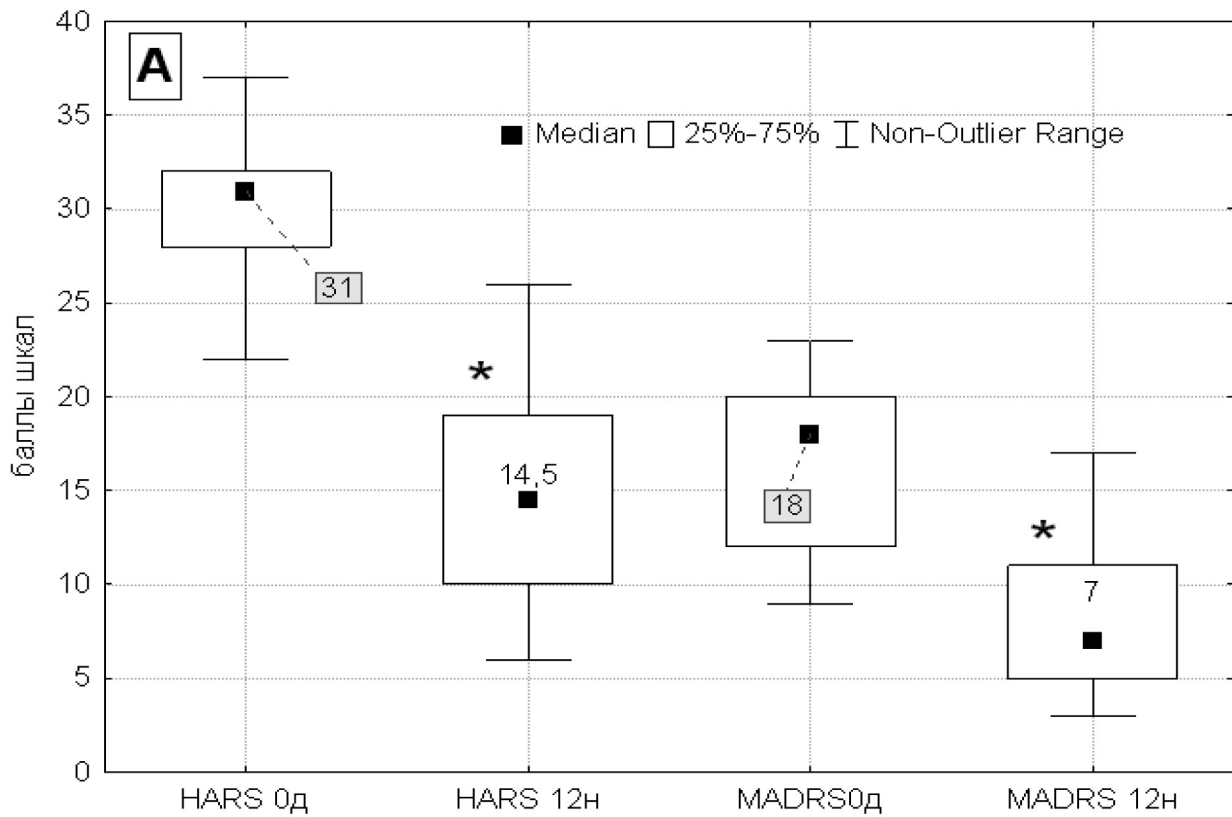


Рис. 3. Динамика тяжести тревоги и депрессии, измеренной по шкалам объективной (HARS и MADRS; «А») и субъективной (GAI-SF и GDS-15; «В») оценки при лечении тревожных расстройств у больных пожилого возраста



Комплексный анализ факторов, влияющих на эффективность психофармакотерапии тревожных расстройств у больных пожилого возраста, позволил обнаружить несколько достоверных взаимосвязей.

Были выявлены следующие основные предикторы низкой эффективности психофармакотерапии тревожных расстройств у больных пожилого возраста: более старший возраст больных; наличие агорафобии (в качестве дополнительного симптома); большая тяжесть сопутствующей депрессивной симптоматики (статистическая тенденция); преобладание психической тревоги над соматической (по субшкалам HARS; рис. 4); отсутствие динамики или нарастание тяжести депрессии в процессе лечения (рис. 4).

В литературе найдены сходные прогностические факторы при терапии тревожных расстройств у молодых больных. Высокий уровень психической тревоги, наличие агорафобии, в том числе присоединение агорафобии к симптоматике других тревожных расстройств, являлись предикторами низкой эффективности лечения, особенно монотерапии анксиолитиками. Лучший эффект терапии при преобладании соматической тревоги может быть связан с отчетливым вегетотропным действием тофизопама [3, 9, 14, 19, 23, 46, 65].

Оценки разных субшкал HARS часто встречаются в литературе в качестве разнонаправленных предикторов эффективности терапии. Благоприятным обычно является преобладание соматической тревоги над психической (как и в нашем исследовании). Лечение пароксетином тревожных расстройств у молодых больных с преобладанием соматической тревоги было достоверно более эффективным (79,2% респондеров) в

сравнении с лечением больных с доминированием психической (когнитивной) тревоги (57,2% респондеров). Низкая эффективность терапии ГТР отмечена в случае коморбидной дистимии (аналог депрессии в нашем исследовании) и коморбидного обсессивно-компульсивного расстройства [21].

Сложность терапии в последнем случае показана в литературе: результаты лечения ОКР наиболее скромные среди всех расстройств рубрики F4 МКБ-10. В экспериментальных исследованиях показано, что в отличие от других тревожных расстройств и депрессий, дисбаланс серотонина практически не участвует в патогенезе ОКР [63]. СИОЗС рекомендованы для лечения ОКР, но схемы терапии построены по принципам преодоления фармакорезистентности. С первого дня назначаются максимальные дозы СИОЗС и не снижаются в течение 6 месяцев и дольше [11, 15, 46]. Тяжесть побочных эффектов высоких доз СИОЗС у большинства больных требует дополнительных назначений седативных препаратов. Бензодиазепиновые анксиолитики не рекомендованы вследствие высокого риска осложнений при длительности терапии свыше 6 месяцев. Собственный терапевтический эффект высокопотентных бензодиазепиновых анксиолитиков в отношении ОКР не доказан. В настоящее время при лечении ОКР в комплексе с СИОЗС применяются атипичные антипсихотики [39, 46]. В нашем исследовании у всех больных с «входным» диагнозом ОКР было диагностировано шизотипическое расстройство, послужившее причиной исключения из исследования. Возможно, фармакорезистентность части больных с ОКР объясняется недиагностированным заболеванием шизофренического спектра.

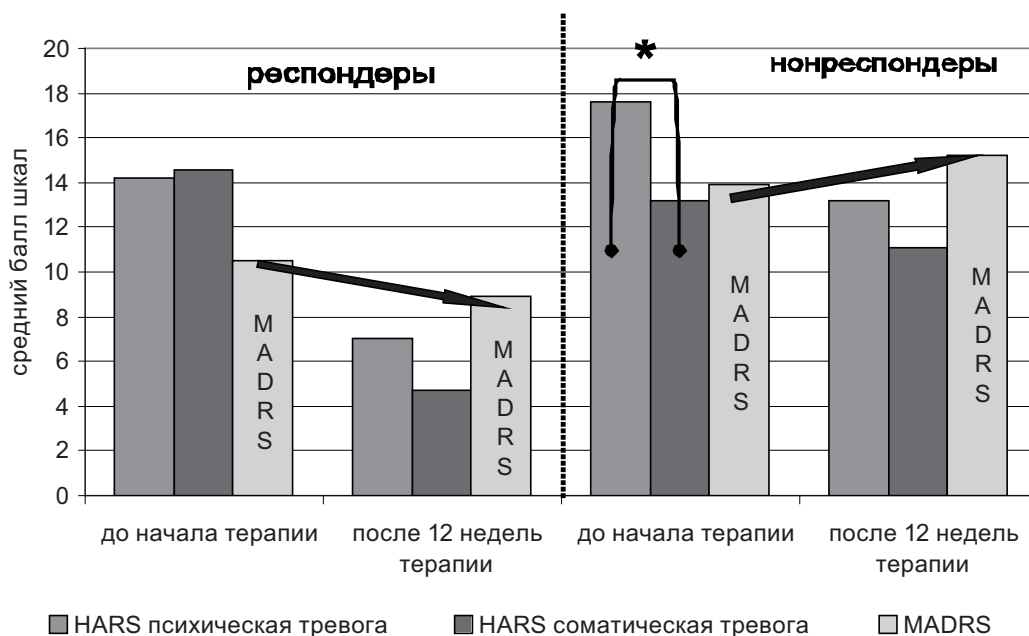


Рис. 4. Предикторы эффективности терапии тревожных расстройств у больных пожилого возраста: исходные значения соматической и психической тревоги субшкал HARS и динамика MADRS у больных, ответивших и не ответивших на лечение

Примечания: \* – отличия между показателями субшкал психической и соматической тревоги HARS статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

## Заключение

В настоящее время лечение тревожных расстройств у больных всех возрастных групп рекомендовано проводить антидепрессантами, с предпочтением группы СИОЗС. По данным фармакоэпидемических исследований, до настоящего времени в России и зарубежных странах многие врачи предпочитают лечить тревожные расстройства по «устаревшим» рекомендациям, применяя монотерапию бензодиазепиновыми анксиолитиками. При общем снижении распространенности тревожных расстройств в популяции пожилого возраста, лечение анксиолитиками у пожилых больных встречается не менее часто. Применение анксиолитиков врачами общей практики можно объяснить недостаточной информированностью, но психиатры, знающие о возможных нежелательных явлениях терапии, также достаточно часто назначают анксиолитики при лечении тревожных расстройств. Проверка обоснованности такого терапевтического подхода и выбор оптимальных схем применения анксиолитиков при лечении тревожных расстройств в пожилом возрасте обусловили цель исследования. В исследование вошли 26 больных старше 50 лет с тревожными расстройствами. Малый объем выборки связан с выбытием большинства больных на предварительном этапе отбора из-за несоответствия критериям диагноза «чистого» тревожного расстройства (исключались все возможности «вторичного» происхождения тревоги в рамках симптоматики других заболеваний). 16 больным назначалось лечение анксиолитиками (альпразоламом и тофизопамом), 10 больных получали пароксетин (СИОЗС как терапия контроля). После 12

недель лечения число респондеров (больных с 50%-ным снижением балла HARS) составило 62,5% при лечении анксиолитиками и 40% при лечении пароксетином; отличия недостоверны. Медленное развитие противотревожного действия СИОЗС сохраняет возможность улучшения результатов лечения пароксетином при продолжении терапии дольше 12 недель. Переносимость лечения пароксетином была наиболее низкой, большинство больных нуждалось в дополнительной седативной терапии. Побочные эффекты альпразолама (эмоциональная неустойчивость, мнестические нарушения) отмечались у большинства больных, но субъективно не ухудшали самочувствия из-за снижения критики. После 12 недель терапии практически все больные имели признаки формирования лекарственной зависимости от альпразолама. Тофизопам при равной эффективности терапии вызывал наименьшее число побочных действий и не приводил к появлению признаков формирования лекарственной зависимости. Выявлены следующие отрицательные предикторы эффективности терапии тревожных расстройств у пожилых больных: более старший возраст; наличие агорафобии; большая тяжесть сопутствующей субклинической депрессивной симптоматики; преобладание психической тревоги над соматической (по субшкалам HARS); нарастание тяжести депрессивных симптомов в процессе лечения. Сравнение с результатами психофармакотерапии тревожных расстройств молодого возраста показало, что лечение пожилых больных отличается несколько меньшей эффективностью и переносимостью при использовании аналогичных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Костычева Е.А. и соавт. Модель назначения производных бензодиазепина в амбулаторных лечебных учреждениях психиатрического профиля // Психиатр. и психофармакотер. 2005. Т. 7, № 2. С. 63–68.
2. Андрищенко А.В., Бескова Д.А., Романов Д.В. Психофармакотерапия генерализованной тревоги (опыт применения стрезама и атаракса) // Психические расстройства в общей медицине. 2010. № 1. С. 33–36.
3. Бобров А.Е., Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н. Бензодиазепиновая проблема: о чем свидетельствует опыт применения тофизопома (грандаксина) // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 4. С. 19–25.
4. Борукаев Р.Р. Предикторы эффективности терапии генерализованного тревожного расстройства антидепрессантами и транквилизаторами // Рос. психиатр. журн. 2010. № 1. С. 85–93.
5. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов О.Б. Панические атаки (руководство для врачей). М.: Эйдос Медиа, 2004. 403 с.
6. Вельтищев Д.Ю. Диагностика и фармакотерапия тревожного варианта расстройств адаптации: анксиолитик этифоксин (стрезам) в клинических и экспериментальных исследованиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 1. С. 86–90.
7. Грибачева И.А., Жукова Н.Г. Вегетокорректирующее и анксиолитическое действие тофизопома в предклимактерическом периоде // Врач. 2010. № 5. С. 52–57.
8. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М.: Медпрактика, 2003. 264 с.
9. Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование) // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 9. С. 44–48.
10. Завьялова Н.Е., Салмина-Хвостова О.И. Алпразолам в лечении панического расстройства в амбулаторных условиях // Психические расстройства в общей медицине. 2012. № 1. С. 39–41.
11. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. 432 с.
12. Михайлова О.И. Длительное применение бензодиазепиновых транквилизаторов пациентами с пограничными психическими расстройствами с явлениями злоупотребления. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007. 24 с.
13. Михайлова Н.М., Сиряченко Т.М. Тревожное расстройство в позднем возрасте // РМЖ. 2006. № 29. С. 2080–2088.
14. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996. 288 с.
15. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. М.: Артинфо Паблишинг, 2007. 63 с.
16. Морозов П.В., Никитин З.А. Гидроксизин (Атаракс) в современной психиатрической практике // Психиатрия и психофармакотерапия. 2009. Т. 11, № 2. С. 9–32.
17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера, 2002. 312 с.
18. Смудевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2011. 720 с.
19. Смудевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: Медиа Сфера, 2005. 88 с.
20. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.А. Механизмы ангиогенеза и терапия тревоги // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. Т. 13, № 6. С. 9–15.
21. Чахава В.О., Будтуева Ф.С., Борукаев Р.Р. Эффективность препарата адепресс (пароксетин) при генерализованном тревожном расстройстве // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 8. С. 25–29.
22. Чеберда О.А. Особенности больных, длительно принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы в амбулаторной психиатрии

- чешской практике. Автореф. дисс ... канд. мед. наук. М., 2006. 24 с.
23. Ястребов Д.В. Алпразолам сегодня: 30 лет дискуссии об индивидуальных показателях и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия. 2012. № 1. С. 62–68.
  24. Alvarenga J.M., Loyola Filho A.I., Firmo J.O. et al. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambui Health and Aging Study (BHAS) // Rev. Bras. Psiquiatr. 2008. Vol. 30, N 1. P. 7–11.
  25. Andreescu C., Lenze E.J., Dew M.A. et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response and relapse risk in late-life depression: controlled study // Br. J. Psychiatry. 2007. Vol. 190. P. 344–349.
  26. Assem-Hilger E., Jungwirth S., Weissgram S. et al. Benzodiazepine use in the elderly: an indicator for inappropriately treated geriatric depression? // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2009. Vol. 24, N 6. P. 563–569.
  27. Baldwin D., Bobes J., Stein D.J. et al. Paroxetine in social phobia / social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study // Br. J. Psychiatry. 1999. Vol. 175. P. 120–126.
  28. Barry L.C., Abou J.J., Simen A.A., Gill T.M. Under-treatment of depression in older persons // J. Affect. Disord. 2012. Vol. 136, N 3. P. 789–796.
  29. Bernard P., Dufresne-Favetta C., Favetta P. et al. Application of drug repositioning strategy to Tofisopam // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15. P. 3196–3203.
  30. Berney P., Halperin D., Tango R. et al. A major change of prescribing pattern in absence of adequate evidence: benzodiazepines versus newer antidepressants in anxiety disorders // Psychopharmacol. Bull. 2008. Vol. 41, N 3. P. 39–47.
  31. Bierman E.J., Comijs H.C., Gundy C.M. et al. The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent? // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2007. Vol. 22, N 12. P. 1194–1200.
  32. Billioti de Gage S., Begaud B., Bazin F. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study // BMJ. 2012. N 345. e6231.
  33. Bourin M. The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients // Encephale. 2010. Vol. 36, N 4. P. 340–347.
  34. Brenes G.A. Age differences in the presentation of anxiety // Aging and Mental Health. 2006. Vol. 10, N 3. P. 298–302.
  35. Burns A., Lawlor B., Craig S. Rating scales in old age psychiatry // Br. J. Psychiatry. 2002. Vol. 180. P. 161–167.
  36. Byrne G.J., Pachana N.A. Anxiety and depression in the elderly: do we know any more? // Curr. Opin. Psychiatry. 2010. Vol. 23, N 6. P. 504–509.
  37. Carlsten A., Waern M. Are sedatives and hypnotics associated with increased suicide risk in the elderly? // BMC Geriatr. 2009. Vol. 9. P. 20.
  38. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65. P. 7–12.
  39. Dold M., Aigner M., Lanzenberger R., Kasper S. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013. Vol. 16, N 3. P. 557–574.
  40. Flint A.J. Generalised anxiety disorder in elderly patients: epidemiology, diagnosis and treatment options // Drugs Aging. 2005. Vol. 22, N 2. P. 101–114.
  41. Gallacher J., Elwood P., Pickering J. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) // J. Epidemiol. Community Health. 2012. Vol. 66, N 10. P. 869–873.
  42. Goncalves D.C., Byrne G.J. Interventions for generalized anxiety disorder in older adults: systematic review and meta-analysis // J. Anxiety Disord. 2012. Vol. 26, N 1. P. 1–11.
  43. Guaiana G., Barbui C., Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Dec 8; (12):CD006815.
  44. Haw C., Stubbs J. Benzodiazepines – a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital // J. Psychopharmacol. 2007. Vol. 21, N 6. P. 645–649.
  45. Huh J., Goebert D., Takeshita J. et al. Treatment of generalized anxiety disorder: a comprehensive review of the literature for psychopharmacologic alternatives to newer antidepressants and benzodiazepines // Prim. Care Companion CNS Disord. 2011. Vol. 13, N 2.
  46. Jacobson S.A., Pies R.W., Katz I.R. Clinical Manual of Geriatric Psychopharmacology. Arlington: Am. Psychiatr. Publish., 2007. 821 p.
  47. Kang D.Y., Park S., Rhee C.W. et al. Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients // J. Prev. Med. Public Health. 2012. Vol. 45, N 4. P. 219–226.
  48. Lader M. Dependence and withdrawal: comparison of the benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors // Addiction. 2012. Vol. 107, N 5. P. 909–910.
  49. Lasserre A., Younes N., Blanchon T. et al. Psychotropic drug use among older people in general practice: discrepancies between opinion and practice // Br. J. Gen. Pract. 2010. Vol. 60, N 573. e156–162.
  50. Laws D., Ashford J.J., Anstee J.A. A multicentre double blind comparative trial of fluvoxamine vs lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice // Acta Psychiatr. Scand. 1990. Vol. 153. P. 2474–2480.
  51. Lenze E.J., Mulsant B.H., Dew M.A. et al. Good treatment outcomes in late-life depression with comorbid anxiety // J. Affect. Disord. 2003. Vol. 77. P. 247–254.
  52. Llorca P.M., Spadone C., Sol O. et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63, N 11. P. 1020–1027.
  53. McLean A.J., Le Couteur D.G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology // Pharmacol. Rev. 2004. Vol. 56. P. 163–184.
  54. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // Br. J. Psychiatry. 1979. Vol. 134. P. 382–389.
  55. Mort J.R., Aparasu R.R. Prescribing of psychotropics in the elderly: why is it so often inappropriate? // CNS Drugs. 2002. Vol. 16. P. 99–109.
  56. Nakao M., Sato M., Nomura K., Yano E. Benzodiazepine prescription and length of hospital stay at a Japanese university hospital // Biopsychosoc. Med. 2009. Vol. 3. P. 10.
  57. Nguyen N., Fakra E., Pradel V. et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice // Hum. Psychopharmacol. 2006. Vol. 21, N 3. P. 139–149.
  58. Nielsen M., Hansen E.H., Gotzsche P.C. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors // Addiction. 2012. Vol. 107, N 5. P. 900–908.
  59. Ohayon M.M., Lader M.H. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63, N 9. P. 817–825.
  60. Ong M.K., Xu H., Zhang L. et al. Effect of medicare part D benzodiazepine exclusion on psychotropic use in benzodiazepine users // J. Am. Geriatr. Soc. 2012. Vol. 60, N 7. P. 1292–1297.
  61. Pfeiffer P.N., Ganoczy D., Ilgen M. et al. Comorbid anxiety as a suicide risk factor among depressed veterans // Depress. Anxiety. 2009. Vol. 26, N 8. P. 752–757.
  62. Pollack M., Mangano R., Entsuah R. et al. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder // Psychopharmacology (Berl). 2007. Vol. 194, N 2. P. 233–242.
  63. Smeraldi E., Diaferia G., Erzegovesi S. et al. Tryptophan depletion in obsessive-compulsive patients // Biol. Psychiatry. 1996. Vol. 40, N 5. P. 398–402.
  64. Sonnenberg C.M., Bierman E.J., Deeg D.J. et al. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2012. Vol. 47, N 2. P. 293–301.
  65. Verster J.C., Volkerts E.V. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature // CNS Drug Rev. 2004. Vol. 10, N 1. P. 45–76.
  66. Wetherell J.L., Lenze E.J., Stanley M.A. Evidence-based treatment of geriatric anxiety disorders // Psychiatr. Clin. North Am. 2005. Vol. 28. P. 871–896.

## ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ И СОВРЕМЕННАЯ РОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ АНКСИОЛИТИКАМИ

Н.Н. Иванец, М.А. Кинкулькина, Т.И. Авдеева, В.П. Сысоева

В настоящее время лечение тревожных расстройств у больных всех возрастных групп рекомендовано проводить антидепрессантами, с предпочтением СИОЗС. Тем не менее, в России и зарубежных странах многие врачи лечат тревожные расстройства монотерапией бензодиазепиновыми анксиолитиками. При общем снижении распространенности тревожных расстройств в пожилом возрасте, лечение анксиолитиками распространено и у пожилых больных. Применение анксиолитиков врачами общей практики можно объяснить недостаточной

информированностью, но психиатры также достаточно часто назначают анксиолитики при лечении тревожных расстройств. Проверка обоснованности такого терапевтического подхода и выбор оптимальных схем применения анксиолитиков при лечении тревожных расстройств пожилого возраста явились целью исследования. В исследование вошли 26 больных старше 50 лет с тревожными расстройствами. Малый объем выборки связан с выбытием большинства больных на предварительном этапе из-за несоответствия критериям диагноза «чистого» тревожного

расстройства (исключалась возможность «вторичного» происхождения тревоги в рамках симптоматики других заболеваний). Лечение анксиолитиками проводилось 16 больным (альпразолам и тофизолам), 10 больных получали пароксетин (СИОЗС как терапия контроля). После 12 недель лечения число респондеров (больных с 50%-ным снижением балла HARS) составило 62,5% при лечении анксиолитиками и 40% при лечении пароксетином; отличия недостоверны. Медленное развитие противотревожного действия СИОЗС сохраняет возможность улучшения результатов лечения пароксетином при продолжении терапии дольше 12 недель. Переносимость лечения пароксетином была наиболее низкой, большинство больных нуждалось в дополнительной седативной терапии. Побочные эффекты альпразолама (эмоциональная неустойчивость и мнестические нарушения, расстройства координации) отмечены у большинства больных, но субъективно не ухудшали самочувствия из-за снижения критики. После 12 недель терапии все

больные имели признаки формирования лекарственной зависимости от альпразолама. Тофизолам при равной эффективности терапии вызывал наименьшее число побочных действий и не вызывал появления признаков развития лекарственной зависимости. Следующие отрицательные предикторы эффективности терапии тревожных расстройств выявлены для больных пожилого возраста: более старший возраст; наличие агорафобии; большая тяжесть сопутствующей субклинической депрессивной симптоматики; преобладание психической тревоги над соматической (по субшкалам HARS); нарастание тяжести депрессивных симптомов в процессе лечения. Сравнение с результатами психофармакотерапии тревожных расстройств молодого возраста показало, что при использовании тех же препаратов лечение пожилых больных отличается несколько меньшей эффективностью и переносимостью.

**Ключевые слова:** тревога, тревожные расстройства, пожилой возраст, психофармакотерапия.

## PSYCHOPHARMACOTHERAPY OF ANXIOUS CONDITIONS IN ELDERLY PATIENTS: EFFICACY, TOLERABILITY AND THE CURRENT ROLE OF ANXIOLYTICS

N.N. Ivanets, M.A. Kinkoulikina, T.I. Avdeyeva, V.P. Sysoyeva

Nowadays, antidepressants, and primarily SSRIs, are recommended for the treatment of anxious conditions in all age groups. However many doctors both in Russia and abroad use for the treatment of anxious disorders monotherapy with benzodiazepine anxiolytics. Despite the lower prevalence of anxious conditions among the elderly, use of anxiolytics is also common in this patient group. Use of anxiolytics by general practitioners can be explained by lack of information, but psychiatrists also frequently prescribe this medication for the treatment of anxiety disorders. The goal of this investigation was to study the grounds for prescribing anxiolytics and the choice of optimum treatment patterns in the treatment of anxiety disorders in elderly people. Material: 26 patients with anxiety disorders aged 50 years and older. Small sample size is associated with high dropout rate at preliminary stage of investigation because the majority of patients did not fit the inclusion criteria, i.e. the criteria of 'pure' anxiety disorder ('secondary' anxiety as a symptom of other disorders was excluded). 16 patients were treated with anxiolytics (alprazolam and tofisopam), and 10 patients (controls) received an SSRI paroxetine. After 12 weeks of treatment, the percentage of responders (i.e. having a 50% decrease of the

HARS score) was 62,5% in the anxiolytics group and 40% in paroxetine group; the differences were not significant. However, an anti-anxiety effect of the SSRI, due to slower action, could also show after a longer period of medication. Paroxetine happened to be the least tolerated medication, and the majority of patients needed an additional sedative therapy. Side effects of alprazolam (emotional instability and cognitive disturbances, coordination problems) were registered in majority of patients, though they did not influence the patients' subjective well-being because of lack of insight. After 12 weeks of treatment with alprazolam all the patients showed the signs of developing addiction. The authors mention a number of negative predictors for treatment of anxiety disorders in elderly patients. Among them are older age, presence of agoraphobia, severe concomitant subclinical depressive symptoms, prevalence of mental anxiety over physical (according to HARS subscales), increasing severity of depressive symptoms in the course of treatment. Comparison with results of psychopharmacotherapy of anxiety disorders in young age shows somewhat decreased efficacy and tolerability of the same medication in elderly patients.

**Key words:** anxiety, anxiety disorders, the elderly, psychopharmacotherapy.

---

**Иванец Николай Николаевич** – член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: nivanets@mail.ru

**Кинкулькина Марина Аркадьевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: kinkulkina@gmail.com

**Авдеева Татьяна Ивановна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; заведующая НИО психического здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: t.i.avdeeva@gmail.com

**Сысоева Вероника Петровна** – аспирант кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, врач-психиатр научно-консультативного отделения ФГБУ Научный центр неврологии РАМН; e-mail: veonika87@mail.ru