

# Практическое руководство по ведению пациентов с тревожными расстройствами

Известно, что тревожные расстройства являются самыми распространенными психиатрическими состояниями, однако часто они остаются недиагностированными, а пациенты не получают соответствующей помощи. Хронические и инвалидизирующие симптомы данного расстройства представляют значительное бремя как для самих пациентов, так и для их семей, ухудшают качество жизни, а также имеют серьезные экономические последствия для общества. Вашему вниманию представлены рекомендации Министерства здравоохранения Сингапура (AMS-МОН, 2015), в которых освещены вопросы диагностики и лечения пациентов с тревожными расстройствами. Данное руководство может быть полезно как врачам первичного звена, так и профильным специалистам.

**К** тревожным расстройствам относятся паническое расстройство (ПР) с агорафобией или без нее, социальное тревожное расстройство (СТР), специфическая фобия, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), генерализованное тревожное расстройство (ГТР), острое стрессовое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). При клинической оценке важно выделить тип тревожного расстройства. Это позволит проводить целевое лечение специфического типа тревожного расстройства.

Уровни доказательности и степени рекомендаций приведены в таблице 1.

## Диагностика и оценка состояния

В условиях первичной помощи и оказания неотложной помощи пациенты с тревожными расстройствами часто демонстрируют соматические симптомы. Диагноз тревожного расстройства должен быть установлен только после соответствующей клинической оценки и проведения обследований для исключения общих медицинских состояний (GPP).

Многие пациенты не обращаются за профессиональной помощью по поводу психиатрических проблем в силу своих взглядов и отношения к психиатрии и психическим расстройствам, например, увлеченности концепцией «быть достаточно сильным, чтобы справиться в одиночку». Однако большинство пациентов регулярно контактируют со службами первичной помощи.

Раннее выявление таких расстройств способствует проведению своевременных интервенций. Это уменьшает дистресс, инвалидизацию, бремя заболевания и, возможно, необходимость обращения во вторичное звено психиатрической службы.

Всесторонняя оценка состояния пациента является основой для составления оптимального плана терапии. Важно выяснить, существуют ли сопутствующие соматические состояния или состояния, вызванные употреблением психоактивных веществ, которые могут вызывать тревожные симптомы, осложняющие лечение и требующие проведения отдельных интервенций (табл. 2). Это особо важно у пациентов с впервые возникшими симптомами.

В некоторых случаях может потребоваться проведение соответствующих лабораторных обследований.

Таблица 1. Уровни доказательности и степени рекомендаций

Уровни доказательности	
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) или РКИ с очень низким уровнем предвзятости
1+	Хорошо проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким уровнем предвзятости
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким уровнем предвзятости
2++	Систематические обзоры высокого качества исследований типа случай-контроль или когортных исследований. Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском противоречий или предвзятости и высокой вероятностью причинно-следственных связей
2+	Хорошо проведенные исследования типа случай-контроль или когортные исследования с низким риском противоречий или предвзятости и умеренной вероятностью причинно-следственных связей
2–	Исследования типа случай-контроль или когортные исследования с высоким риском противоречий или предвзятости и значительным риском отсутствия причинно-следственных связей
3	Исследования неаналитического характера, например сообщения о случае или серии случаев
4	Экспертное мнение
Степени рекомендаций	
A	Как минимум один метаанализ, систематический обзор РКИ или РКИ имеет оценку 1++ и непосредственно применим к целевой группе <i>или</i> Основную часть доказательств составляют данные, преимущественно полученные в исследованиях с оценкой 1, которые непосредственно применимы к целевой популяции и демонстрируют общее постоянство результатов
B	Основные доказательства включают данные исследований с оценкой 2++, которые непосредственно применимы в целевой популяции и демонстрируют общее постоянство результатов <i>или</i> Экстраполяция доказательств исследований с оценкой 1++ или 1+
C	Основные доказательства включают данные исследований с оценкой 2+, которые непосредственно применимы в целевой популяции и демонстрируют общее постоянство результатов <i>или</i> Экстраполяция доказательств исследований с оценкой 1++ или 2+
D	Доказательства уровня 3 или 4 либо экстраполяция доказательств с оценкой 2+
Принципы надлежащей практики	
GPP (с позиций надлежащей практики)	Рекомендовано на основании примеров надлежащей практики и клинического опыта участников рабочей группы, разработавших данное руководство

Таблица 2. Состояния, которые могут усугублять или маскировать симптомы тревоги

Тип соматического состояния	Примеры
Эндокринные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипертиреозидизм</li> <li>• Гипогликемия</li> <li>• Надпочечниковая недостаточность, гипердренокортицизм</li> <li>• Феохромоцитома</li> </ul>
Сердечно-сосудистые	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сердечная недостаточность</li> <li>• Легочная эмболия</li> <li>• Аритмия</li> <li>• Проплап митрального клапана</li> </ul>
Легочные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Астма</li> <li>• Хроническое обструктивное заболевание легких</li> <li>• Пневмония</li> </ul>
Метаболические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сахарный диабет</li> </ul>
Неврологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вестибулярная дисфункция</li> <li>• Мигрень</li> <li>• Новообразования</li> <li>• Височная эпилепсия</li> </ul>
Желудочно-кишечные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром раздраженного кишечника</li> <li>• Пептические язвы</li> </ul>
Гематологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия</li> <li>• Дефицит витамина B<sub>12</sub></li> </ul>
Медикаментозные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Некоторые медикаменты, например, прием определенных СИОЗС ассоциируется с усилением тревоги в первые 2 недели</li> </ul>
Другие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Избыточный прием стимуляторов (в том числе кофеина и никотина), отмена алкоголя или наркотиков</li> </ul>

Психосоциальная оценка включает выяснение факторов, влияющих на развитие жизненных стрессов и конфликтов, наличие социальной поддержки и общую жизненную ситуацию.

## Типы тревожных расстройств

Ниже представлено краткое описание тревожных расстройств на основании критериев МКБ-10 и DSM-IV-TR (APA, 2000).

### Генерализованное тревожное расстройство

Основными признаками ГТР являются чрезмерные тревога и беспокойство. Пациенты страдают от соматических симптомов тревоги, а также от беспокойства, раздражительности, трудностей концентрации внимания, мышечного напряжения, нарушений сна и быстрой утомляемости.

### Паническое расстройство

ПР характеризуется повторяющимися паническими атаками – очерченными периодами интенсивного страха, сопровождающегося, как минимум, 4 из 14 соматических и психологических симптомов (13 согласно DSM-IV) (APA, 2000). Паническая атака достигает пика в течение 10 минут и длится в среднем 30-45 минут. Обычно пациенты переживают из-за серьезности своего соматического состояния, испытывают страх смерти или сумасшествия.

### **Специфическая фобия**

Специфическая фобия характеризуется чрезмерным или необоснованным страхом перед определенными предметами или ситуациями (например, полеты, высота, животные, кровь). Попадание в фобическую ситуацию, представление фобических объектов или стимулов вызывает тревожную реакцию, которая обычно избегается или с ужасом переносится пациентами. Это может влиять на повседневное функционирование или даже мешать ему.

### **Социальное тревожное расстройство**

СТР характеризуется выраженным, постоянным и необоснованным страхом, возникающим в ситуациях наблюдения или негативной оценки, а также другого социального взаимодействия, работы, общения, и ассоциируется с соматическими и когнитивными симптомами. Фобические ситуации (выступление перед публикой, разговор с незнакомыми людьми) избегаются или переносятся с интенсивной тревогой или дистрессом.

### **Обсессивно-компульсивное расстройство**

ОКР характеризуется повторяющимися навязчивыми мыслями (обсессиями), навязчивыми действиями (компульсиями) или и тем и другим, что вызывает дистресс и препятствует нормальному функционированию. Самыми распространенными обсессиями являются боязнь загрязнения, причинения вреда, поглощенность мыслями сексуального или религиозного характера. Компульсии включают навязчивое мытье, проверки, повторения, наведение порядка, счет и накопительство.

### **Посттравматическое стрессовое расстройство**

ПТСР развивается после ужасных происшествий, которые включают физический вред или угрозу физического вреда. Это состояние характеризуется повторяющимися и назойливыми дискомфортными воспоминаниями о событии, ночными кошмарами с иллюзиями, галлюцинациями или диссоциативными эпизодами флешбэка (повторного яркого переживания травмирующей ситуации), интенсивным психологическим дистрессом при напоминании о травмирующем событии, избеганием стимулов, ассоциирующихся с травмой, утратой интереса, отстраненностью от других, нарушениями сна, раздражительностью, трудностями концентрации внимания, повышенной бдительностью и чрезмерным реагированием. Для установления диагноза ПТСР эти симптомы должны присутствовать на протяжении более одного месяца.

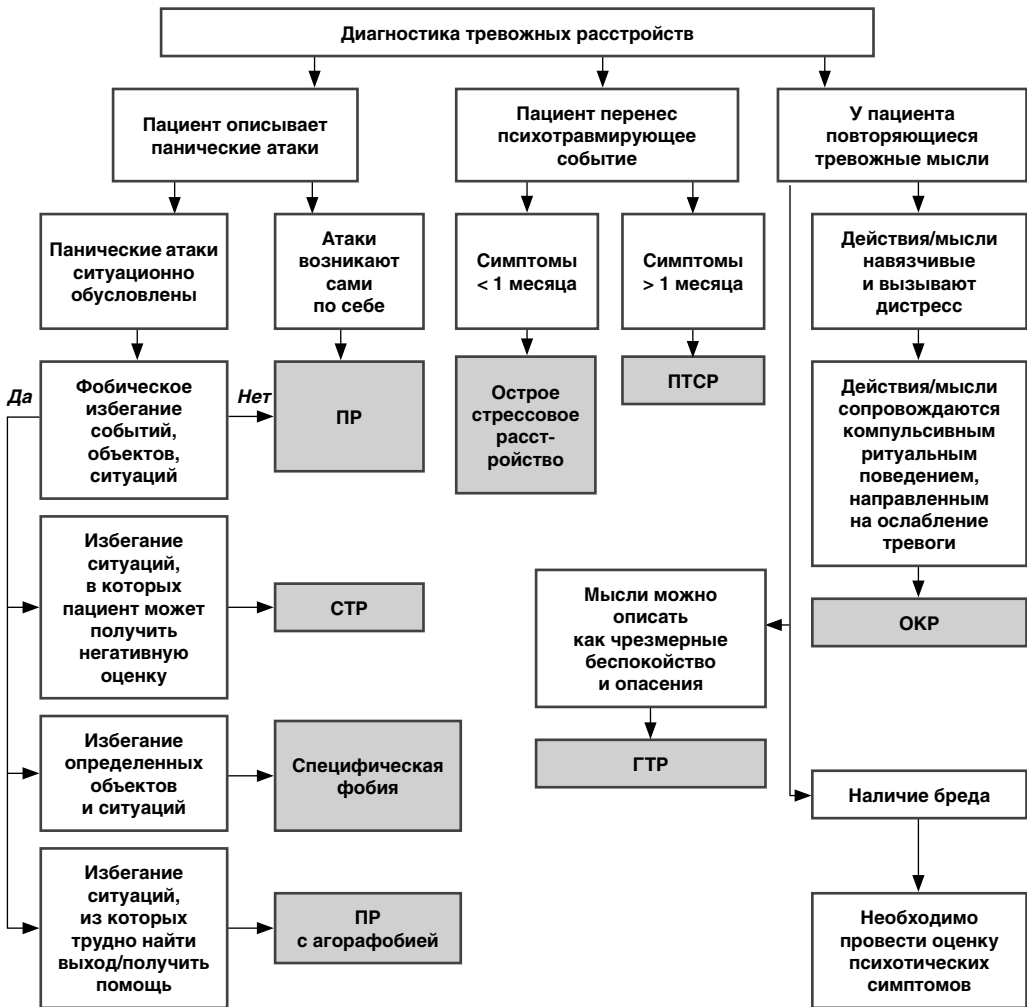
Выявление ключевых признаков, характеризующих расстройство, поможет классифицировать тип тревожного расстройства в соответствии с диагностическим алгоритмом (рис. 1).

### **Коморбидные соматические и психиатрические расстройства**

Тревожные расстройства часто отмечаются одновременно с другими психиатрическими и соматическими состояниями (Antony, Swinson, 1996; APA, 2000). И наоборот, соматические и психиатрические расстройства могут проявляться выраженной тревогой без наличия тревожного расстройства.

Примерно у 75% пациентов с диагностированным тревожным расстройством обнаруживают, как минимум, одно коморбидное психиатрическое состояние (Freeman et al., 2002). Частые коморбидные состояния включают другое тревожное расстройство, депрессивное расстройство (например, большое депрессивное или дистимическое расстройство), злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами, расстройства личности и биполярное аффективное расстройство (Antony, Swinson, 1996; Freeman et al., 2002).

Хронические медицинские состояния также в значительной степени связаны с тревожными расстройствами. Например, в условиях первичной помощи у пациентов с тревожными расстройствами часто встречаются заболевания коронарных артерий, сахарный диабет, гипертензионизм и артриты (Freeman et al., 2002; Lim et al., 2005; Goldberg, Posner, 1992; Harter



**Рисунок 1. Дифференциальная диагностика тревожных расстройств**

Адаптировано согласно Guidelines for assessing and treating anxiety disorder, National Health Committee, New Zealand, November 1998

et al., 2003; Katon, 1996; Bunevicius, Prange, 2006), и отдельное влияние соматических и психиатрических заболеваний на функционирование и качество жизни значительно усиливаются, если у пациента присутствуют оба состояния (Lim et al., 2012).

Ведение пациентов с тревожными расстройствами чаще всего проводится в амбулаторных условиях, и пациенты редко требуют госпитализации. Идеальными условиями для начального этапа ведения может быть уровень первичной практики (Culprepper, 2003) (рис. 2).

### Инструменты диагностики и скрининга

В этом разделе представлена информация о различных инструментах диагностики и скрининга тревожных расстройств, а также об их применении.

#### Паническое расстройство

*Шкала тяжести ПР (PDSS)*. Терапевтический ответ при ПР может быть количественно определен и задокументирован с помощью PDSS.

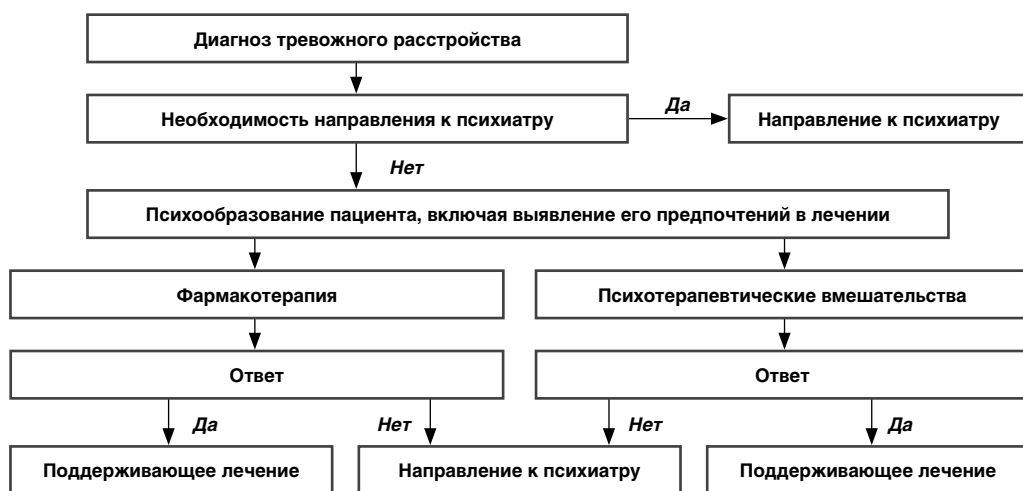


Рисунок 2. Алгоритм ведения пациентов с тревожными расстройствами

Шкала состоит из 7 пунктов, каждый из которых оценивается в диапазоне от 0 до 4 баллов: частота панических атак, дистресс во время паники, тревожное ожидание паники, фобическое избегание ситуаций, физических ощущений, ухудшение профессионального и социального функционирования.

Общая оценка представляет сумму баллов по всем 7 пунктам, диапазон – от 0 до 28 баллов. Версия шкалы PDSS, заполняемая пациентом, используется в качестве скринингового инструмента, результат 9 баллов и выше указывает на необходимость формальной диагностической оценки.

**Шкала паники и агорафобии (PAS).** PAS является методикой для оценки тяжести заболевания у пациентов с ПР (с агорафобией или без нее). Она доступна в двух форматах: для заполнения клиницистом и пациентом. Шкала состоит из 5 субшкал: панические атаки, агорафобическое избегание, тревога ожидания, нетрудоспособность и функциональное избегание (опасения по поводу здоровья). Перед заполнением пациента просят прочитать определение «панических атак», а затем оценить тяжесть каждого из симптомов в течение последней недели.

### Генерализованное тревожное расстройство

**Шкала ГТР (GAD-7).** GAD-7 – это анкета, заполняемая пациентом и используемая для скрининга и оценки тяжести ГТР. Она состоит из 7 пунктов, которые оценивают тяжесть различных проявлений ГТР в соответствии с категориями ответов: «совсем нет», «несколько дней», «больше половины дней» и «почти каждый день». Общую оценку получают путем сложения баллов по всем 7 пунктам.

### Социальная фобия

**Шкала исследования социальной фобии (SPIN).** SPIN – анкета, состоящая из 17 вопросов, эффективна для скрининга и оценки тяжести СТФ. Для получения общей оценки складывают результаты по всем пунктам. Высокий балл указывает на большую тяжесть симптомов. Результат 19 баллов может использоваться для разграничения пациентов с социальной фобией и без нее.

### Посттравматическое стрессовое расстройство

**Краткое оценочное интервью ПТСР (SPRINT).** SPRINT представляет собой инструмент для общей оценки ПТСР и отдельных симптомов этого расстройства (назойливые

повторяющиеся переживания, избегание, отсутствие эмоциональных реакций и повышенная возбудимость). Шкала SPRINT чувствительна к изменениям симптомов во времени и коррелирует с другими методиками. У тех, кто перенес психотравмирующую ситуацию, результат 14-17 баллов ассоциирован с 96% диагностической точностью, в то время как у пациентов с ПТСР наибольшая точность соответствует диапазону 11-13 баллов. Шкала SPRINT демонстрирует убедительные психометрические свойства и является надежной, валидной и однородной методикой для оценки тяжести ПТСР и улучшения состояния.

### **Обсессивно-компульсивное расстройство**

*Обсессивно-компульсивная шкала Йеля – Брауна (Y-BOCS)*. Y-BOCS является инструментом для оценки тяжести симптомов ОКР и широко используется в исследованиях и клинической практике для определения тяжести расстройства и мониторинга улучшений в процессе лечения. С ее помощью можно отдельно оценить обсессии и компульсии, в частности тяжесть симптомов расстройства, независимо от содержания имеющихся обсессий или компульсий.

Шкала заполняется клиницистом и состоит из 10 пунктов. Оценка по каждому пункту – от 0 (нет симптомов) до 4 (крайне тяжелые симптомы), диапазон общей оценки составляет от 0 до 40 баллов. Шкала включает вопросы о количестве времени, которое пациенты тратят на обсессии, какие ухудшения или дистресс они испытывают, насколько противостоят или контролируют эти мысли. Подобные вопросы задаются о компульсиях (например, потраченное время, помехи). Интерпретация результатов основана на общей оценке расстройства:

- 0-7 баллов – субклиническое;
- 8-15 баллов – легкое;
- 16-23 баллов – умеренное;
- 24-31 баллов – тяжелое;
- 32-40 баллов – крайне тяжелое.

У пациентов с оценкой «легкое расстройство» и выше зачастую отмечается значительное снижение качества жизни. Для ослабления обсессивно-компульсивных симптомов следует рассмотреть оказание профессиональной помощи. Также разработана версия шкалы Y-BOCS, заполняемая пациентом.

### **Направление к психиатру и условия оказания помощи**

Консультация психиатра и лечение являются целесообразными, если:

- существует серьезный риск совершения суицида;
- присутствуют психотические симптомы;
- имеются коморбидные проблемы с употреблением алкоголя или наркотиков;
- симптомы являются тяжелыми или сложными;
- не удалось достичь улучшения после начальной терапии и наблюдения (GPP).

Для клинициста, проводящего лечение, важно оценить симптомы, установить диагноз психического расстройства и коморбидных состояний, а также предоставить психообразовательные материалы и возможные варианты терапии пациенту.

Выбор психологического или фармакологического лечения зависит от предпочтений пациента, мотивации, навыков и опыта клинициста, доступных ресурсов, ответа на предыдущее лечение и наличия коморбидных состояний (CРА, 2006)

Для оптимизации условий оказания помощи пациенты с тревожными расстройствами, получающие специализированную психиатрическую помощь, могут проходить хорошо организованное лечение, если у них имеются соответствующие характеристики.

Следует рассмотреть перевод пациентов с тревожными расстройствами из психиатрических служб в первичное звено оказания помощи для долговременного ведения при наличии следующих характеристик:

- возраст старше 18 лет;
- стабильное состояние на протяжении последних 3 месяцев;
- нет госпитализаций в психиатрическую клинику за последние 6 месяцев;
- наркологический и токсикологический анамнез не отягощен;
- нет разрушительных расстройств личности;
- нет суицидальных намерений;
- в анамнезе отсутствует агрессивное поведение;
- в настоящее время не принимают клозапин, литий, вальпроовую кислоту, снотворные (в том числе бензодиазепины, зопиклон, золпидем) или не получают психотерапевтическое лечение (GPP).

### **Психотерапевтическое лечение**

Все пациенты должны быть информированы о своих расстройствах, включая этиологию, варианты лечения и прогноз (GPP).

Следует выявить причинные факторы (предрасполагающие, способствующие и неблагоприятные) и, если возможно, попытаться блокировать их. Полезно рекомендовать чтение информационных материалов, например, брошюры о каждом тревожном состоянии, где указаны контакты агентств, предоставляющих консультирование и поддержку лицам с психиатрическими проблемами (в том числе с тревожными расстройствами). Психологическое лечение играет важную роль в ведении тревожных расстройств, однако выбор терапии определяют предпочтения и мотивация пациента.

Врачи общей практики и медицинские сестры могут пройти тренинг по определенным стратегиям ведения тревоги, включая контроль дыхания, техники релаксации и решения проблем. Однако отдельные вмешательства, например когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), требуют серьезной подготовки для их безопасного и эффективного применения.

### **Терапевтические отношения**

Эффективность лечения зависит от хороших отношений врача и пациента с осознанием глобальных целей и задач терапии, а также комплаенса. Продолжительность, регулярность и характер лечения следует совместно обсудить перед его началом. Терапевту и другим специалистам нужно с уважением относиться к социальным, культуральным и религиозным/духовным взглядам пациента.

### **Когнитивно-поведенческая терапия**

КПТ является прагматической комбинацией концепций и техник когнитивной и поведенческой терапии. Когнитивные техники (например, выявление и модификация негативных автоматических мыслей, дисфункциональных убеждений и схем) в комбинации с поведенческими (например, экспозиция фобических объектов и ситуаций) используются с целью облегчения симптомов и профилактики рецидивов.

### **Экспозиционные подходы**

Фобические и навязчивые страхи имеют тенденцию к стойкости, когда пациент старается избегать фобических ситуаций. При экспозиционной терапии пациенту постепенно предлагается набор тревожных ситуаций/предметов/мыслей до тех пор, пока страх спонтанно не уменьшится (станет «привычным»). Экспозиция должна быть достаточной продолжительности, пока не произойдет «привыкание». Повторяющаяся экспозиция ведет к уменьшению тревоги и одновременному развитию чувства превосходства над страхом.

На сегодняшний день существует недостаточно доказательств, для того чтобы рекомендовать другие виды терапии (например, гипнотерапию, межличностную, поддерживающую и динамическую) при тревожных расстройствах (CRA, 2006).



Таблица 3. Рекомендуемые дозы противотревожных средств

Препарат	Начальная доза (мг)	Максимальная доза (мг)
<b>СИОЗС</b>		
Циталопрам (CPA, 2006)	20	40
Эсциталопрам (CPA, 2006)	5	20
Флуоксетин (CPA, 2006)	20	80
Флувоксамин (CPA, 2006)	50	300
Пароксетин (CPA, 2006)	20	60
Paroxetine CR (CPA, 2006)	25	62,5
Сертралин (CPA, 2006)	50	200
<b>ИОЗСН</b>		
Дулоксетин (BNF, 2011; MHS, 2013)	30	120
Венлафаксин XR (CPA, 2006)	37,5	225
<b>Другие антидепрессанты</b>		
Бупропион SR (CPA, 2006)	150	300
Миртазапин (CPA, 2006)	15	45
<b>ТЦА</b>		
Кломипрамин (CPA, 2006)	25	200
Имипрамин (CPA, 2006)	25	150
<b>Бензодиазепины</b>		
Альпразолам (CPA, 2006)	0,25	1,5
Бромазепам (CPA, 2006)	6	30
Хлордиазепоксид (BNF, 2011; MHS, 2013)	15	100
Клобазам (BNF, 2011; MHS, 2013)	20	80
Клоназепам (CPA, 2006)	0,25	4
Диазепам (CPA, 2006)	2,5	10
Лоразепам (CPA, 2006)	0,5	3
<b>Атипичные антипсихотики</b>		
Оланзапин (CPA, 2006)	5	20
Рисперидон (CPA, 2006)	0,5	6
Кветиапин (CPA, 2006)	50	800

## Фармакологическое лечение

Перечень медикаментозных препаратов и их дозировки, которые используются при тревожных расстройствах и рекомендуются зарубежными руководствами, представлены в таблице 3.

### Антидепрессанты

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).* При большинстве тревожных расстройств в качестве первой линии терапии рекомендуются СИОЗС. Хотя они обычно хорошо переносятся, существует проблема усиления тревоги в начале лечения. Также может отмечаться общий дискомфорт, головные боли, слабость и тошнота, поэтому препараты рекомендуется принимать после еды (Bandelow et al., 2012). Чтобы избежать усиления тревоги, лечение следует начинать с малых доз с постепенным их повышением, особенно у пожилых пациентов. Развитие анксиолитического действия отмечается через 2-4 недели.

*Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН).* Лечение ИОЗСН, например венлафаксином, рекомендуется начинать с низких доз, чтобы избежать побочных действий. Терапевтический эффект отмечается через 2-4 недели. В первые несколько недель пациенту и его родственникам следует оказывать адекватную поддержку.

*Трициклические антидепрессанты (ТЦА).* Хотя ТЦА продемонстрировали свою эффективность, они хуже переносятся по причине выраженных антихолинергических побочных действий, например, сухости во рту, нечеткости зрения. Важно помнить, что передозировка, ведущая к аритмии, может быть летальной. Также следует избегать назначения ТЦА у пациентов с серьезным риском суицида.

### Бензодиазепины

Бензодиазепины могут быть эффективными при лечении многих тревожных расстройств (Bandelow et al., 2012). Действие препаратов данной группы начинается через несколько минут. Побочные эффекты включают седацию, головокружение, замедление реакции и когнитивные дисфункции. Бензодиазепины могут успешно комбинироваться с СИОЗС или ИОЗСН для купирования тревоги в первые дни приема антидепрессантов, но у значительного количества пациентов после нескольких недель или месяцев постоянного приема возможно развитие зависимости (Bandelow et al., 2012).

### Антигистаминные средства

Антигистаминный препарат гидроксизин обладает легким седативным действием и является эффективным средством при ГТР. Возможность развития зависимости отсутствует. Данному препарату следует отдавать предпочтение перед бензодиазепинами.

### Атипичные антипсихотики

Атипичные антипсихотики используются как в качестве монотерапии, так и дополнения к лечению при некоторых тревожных расстройствах (Komossa et al., 2010). Однако обычно они не лицензированы для терапии данных расстройств. Их побочные действия включают седацию, ортостатическую гипотензию и экстрапирамидные нарушения, поэтому лечение следует проводить в специализированных условиях.

## Мониторинг результатов лечения

Оценочная шкала общего клинического впечатления (CGI) обычно используется в исследованиях для количественной оценки тяжести состояния, терапевтического ответа, эффективности лечения у пациентов с психическими расстройствами. Эта шкала подходит для использования врачами первичного звена, так как удобна в применении и помогает клиницисту в процессе регулярного мониторинга изменений у пациента (Zaider et al., 2003).

Данная шкала состоит из двух компонентов: шкалы общего клинического впечатления о тяжести состояния (CGI-S) и шкалы общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I). Семибалльная шкала CGI-S помогает клиницисту оценить тяжесть заболевания у пациента во время обследования; семибалльная шкала CGI-I – степень улучшения или ухудшения состояния пациента по сравнению с исходным уровнем.

## **Ведение панического расстройства**

### **Эпидемиология**

У значительной части пациентов с ПР обнаруживают симптомы агорафобии (Kessler et al., 2005b). ПР и агорафобия чаще встречаются у женщин, чем у мужчин (Kessler et al., 2005b; Eaton et al., 1994), заболевание, как правило, начинается в позднем подростковом или в раннем взрослом возрасте (Weissman et al., 1997).

Состояние психического здоровья и уровень повседневного функционирования у пациентов с ПР существенно ниже, чем у пациентов с другими хроническими соматическими заболеваниями (Ramage-Morin, 2004). Достаточно часто встречается коморбидная депрессия, негативно влияющая на результаты лечения (Sherbourne et al., 1996; Roy-Byrne et al., 2000). Риск суицидальных намерений и попыток у лиц с ПР в 2 раза выше, чем у пациентов, страдающих другими психическими расстройствами, и почти в 20 раз выше по сравнению со здоровыми лицами (Coryell et al., 1988).

### **Агорафобия**

Достаточно часто пациенты с ПР страдают агорафобией, которая определяется как боязнь оказаться в ситуациях, из которых трудно выбраться и где не будет оказана помощь в случае развития симптомов. Наиболее часто приступы агорафобии возникают во время пребывания в толпе, очереди, вне дома, поездки на автобусе, поезде или автомобиле. Пациенты стараются избегать этих ситуаций или переносят их с выраженным дистрессом.

### **Фармакологическое лечение**

*СИОЗС.* СИОЗС снижают частоту и интенсивность панических атак, тревожного ожидания и улучшают депрессивное настроение, связанное с этим.

Отличия в эффективности между отдельными СИОЗС не выявлены. Например, сертралин и пароксетин продемонстрировали одинаковую эффективность (Bandelow et al., 2004). Также сертралин превосходил плацебо в профилактике рецидивов (Rapaport et al., 2001) и был настолько же эффективен у пациентов с ПР при коморбидной депрессии, как и имипрамин (Lepola et al., 2003).

*ИОЗСН.* В двойных слепых контролируемых плацебо испытаниях венлафаксин был эффективнее плацебо (Bradwejn et al., 2005; Pollack et al., 1996) и настолько же эффективен, как и пароксетин (Pollack et al., 2007). Также венлафаксин оказался эффективнее плацебо в профилактике рецидивов (Ferguson et al., 2007).

*ТЦА.* Установлена достаточная эффективность ТЦА при панических симптомах, однако их побочные действия переносятся хуже, чем у СИОЗС, что может вызвать необходимость прекращения лечения.

Различия в эффективности между пароксетином и кломипрамином в купировании приступов паники и профилактике рецидивов не обнаружены (Lecrubier et al., 1997), хотя действие пароксетина проявляется раньше, чем кломипрамина (Bakker et al., 1999).

Имипрамин и кломипрамин могут эффективно использоваться в качестве второй линии терапии ПР (Lecrubier et al., 1997; Bakker et al., 1999) (уровень 1+, степень А).

*Бензодиазепины.* В исследованиях была продемонстрирована эффективность алпразолама (Andersch et al., 1991; Ballenger et al., 1988; Lydiard et al., 1992; Noyes et al., 1996; Uhlenhuth et al., 1989), клоназепамы (Beauclair et al., 1994; Moroz, Rosenbaum, 1999),

дiazепама (Noyes et al., 1996; Dunner et al., 1986) и лоразепама (Charney, Woods, 1989; Schweizer et al., 1990) по сравнению с плацебо.

В профилактике рецидивов алпразолам превосходил плацебо и был так же эффективен, как и имипрамин (Curtis et al., 1993).

В нескольких исследованиях указывалось, что кратковременное (1-6 недель) применение бензодиазепинов с антидепрессантами вызывает более быстрое наступление терапевтического ответа (Woods et al., 1992; Goddard et al., 2001; Pollack et al., 2003).

Несмотря на то что монотерапия бензодиазепинами не может быть рекомендована по причине возможного развития зависимости и злоупотребления (Woods et al., 1992; Goddard et al., 2001), их следует использовать в качестве дополнения к лечению антидепрессантами.

Пациентам часто предлагается прием комбинации бензодиазепинов с антидепрессантами. У больных, принимавших комбинацию пароксетина и клоназепама, отмечалось более быстрое наступление терапевтического ответа, чем у тех, кто принимал монотерапию пароксетином (Goddard et al., 2001). Однако через несколько недель после начала лечения эффективность комбинированной терапии снижалась. Схожие результаты были также получены при комбинации других бензодиазепинов и антидепрессантов (Woods et al., 1992; Goddard et al., 2001).

Существуют серьезные опасения по поводу толерантности и отмены бензодиазепинов. Однако, согласно докладу рабочей группы по зависимости, злоупотреблению и токсичности бензодиазепинов (APA, 1990), «отсутствуют данные, указывающие на то, что долговременная терапия бензодиазепинами ведет к увеличению дозы и рекреационному злоупотреблению» (Ballenger et al., 1988).

Исследования долговременной терапии ПР алпразоламом показывают, что у пациентов, получавших лечение на протяжении 32 недель, дозы оставались такими же, как и в первые 8 недель. В группе пациентов с ПР дозу не повышали и не отмечали толерантности к терапевтическому действию, по крайней мере, в первые 8 месяцев лечения (Soumerai et al., 2003).

Несмотря на многочисленные предупреждения о возможном развитии зависимости от бензодиазепинов, доказательства долговременных исследований, указывающие на развитие толерантности у пациентов и необходимость повышения дозы, отсутствуют. При этом результаты исследования свидетельствуют об определенных трудностях одномоментной отмены бензодиазепинов после долговременного приема (Soumerai et al., 2003).

Бензодиазепины можно кратковременно (до 4 недель) использовать в качестве дополнения к антидепрессантам, чтобы ускорить наступление терапевтического ответа при лечении ПР. Учитывая их аддиктивный потенциал, бензодиазепины следует отменять постепенно на протяжении 4 недель (Woods et al., 1992; Goddard et al., 2001; Pollack et al., 2003) (уровень 1+, степень А).

### **Ключевая рекомендация**

В качестве препаратов первой линии при фармакологическом лечении ПР следует применять либо СИОЗС, либо венлафаксин (уровень 1+, степень А).

### **Психотерапия**

Целью психотерапии ПР является устранение панических атак, тревожного ожидания и избегания.

Психообразование пациентов может включать информирование об их расстройстве, обсуждение возможных вариантов лечения, модальностей терапии и стратегий преодоления. Это помогает улучшить качество жизни, результаты лечения и снизить тяжесть симптомов. Полезна также помощь членов семьи, друзей, групп поддержки и волонтерских организаций.

КПТ является единственным видом психотерапии с доказанной эффективностью при лечении ПР с агорафобией или без нее (Stewart, Chambless, 2009). Компоненты КПТ могут включать:

- психообразование пациентов;
- экспозицию фобических ситуаций;
- интроспективную экспозицию;
- когнитивную реконструкцию;
- постоянный мониторинг приступов паники;
- дыхательные техники.

### **Комбинированная терапия**

Фармакотерапия и психотерапия могут использоваться в комбинации при лечении ПР с агорафобией или без нее (Gould et al., 1995; Furukawa et al., 2006; Hoffmann et al., 2009; Barlow et al., 2000; Clum, Surls, 1993; Stein et al., 2000).

Хотя монотерапия СИОЗС является эффективной, метааналитические исследования продемонстрировали превосходство комбинации КПТ в комбинации с фармакотерапией над фармакологической монотерапией (Bandelow et al., 2007).

### **Ключевая рекомендация**

В зависимости от доступности лечения и предпочтений пациента КПТ или комбинированная терапия (например, применение КПТ с СИОЗС или венлафаксином) могут использоваться при лечении ПР (уровень 1++, степень А).

## **Ведение генерализованного тревожного расстройства**

### **Эпидемиология**

Распространенность ГТР на протяжении жизни составляет 0,9-3,3% (Lim et al., 2005; Chong et al., 2012). Данное расстройство чаще встречается у женщин. Медиана возраста начала – 20 лет. Часто у пациентов с ГТР встречаются коморбидные соматические состояния, например, заболевания коронарных артерий, хроническое обструктивное заболевание легких, астма и артриты. Также был выявлен более высокий риск развития ГТР среди разведенных и переживших тяжелые жизненные потрясения (Lim et al., 2005; Chong et al., 2012).

ГТР в значительной степени ассоциируется с психиатрической коморбидностью, например, большим депрессивным расстройством, дистимией, ПР, агорафобией и социальной фобией (Lim et al., 2005).

### **Фармакологическое лечение**

Для ГТР характерны хроническое течение, ухудшение функционирования, высокая частота обращений за медицинской помощью и сравнительно плохой терапевтический ответ. Хотя антидепрессанты работают очень медленно, они так же эффективны, как и бензодиазепины, при этом имеют широкий спектр действия и отмена не требует дополнительных вмешательств.

*СИОЗС и венлафаксин.* Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали эффективность пароксетина (Ball et al., 2005; Stocchi et al., 2003), эсциталопрама (Davidson et al., 2004; Goodman et al., 2005) и сертралина (Ball et al., 2005; Allgulander et al., 2004), которые рекомендованы в качестве первой линии терапии ГТР. Также у данной категории пациентов доказана эффективность венлафаксина (Karpzinski et al., 2003; Mitte et al., 2005; Davidson et al., 1990; Nimatoudis et al., 2004).

*ТЦА.* При лечении ГТР имипрамин продемонстрировал большую эффективность по сравнению с плацебо (Hoehn-Saric et al., 1988; Rickels et al., 1993; Rickels et al., 2000). Его можно рассматривать в качестве второй линии терапии при ГТР с учетом возможности плохой переносимости и опасности летальной передозировки (уровень 1+, степень А).

*Миртазапин.* Миртазапин можно рассматривать в качестве второй линии терапии ГТР, что обусловлено его анксиолитическими свойствами (Gambi et al., 2005; Ribeiro et al., 2001) (уровень 1+, степень А).

*Бензодиазепины.* Есть доказательства, что бензодиазепины, например, алпразолам, бромазепам, лоразепам и диазепам, эффективны при кратковременном применении в острой фазе ГТР (Mitte et al., 2005; Lydiard; Moller et al., 2001; Rickels et al., 2005). Несмотря на быстрое начало действия (Rickels et al., 1993;), через 4-6 недель их эффективность может значимо не отличаться от плацебо (Gorman, 2002; Shader, Greenblatt, 1993; Ross, Matas, 1987). Поэтому немногие пациенты достигают устойчивой ремиссии при долговременной монотерапии бензодиазепинами (Hoffman, 2009).

Бензодиазепины не следует использовать для долговременного лечения ГТР (уровень 1+, степень В).

*Другие медикаментозные препараты.* В рандомизированном контролируемом плацебо двойном слепом исследовании при сравнении прегабалина и венлафаксина у пациентов с умеренным или тяжелым ГТР было выявлено, что прегабалин настолько же эффективен, как и венлафаксин, и оба препарата превосходят плацебо (Montgomery et al., 2006).

Руководство Всемирной федерации биологической психиатрии (WFSBP) 2012 г. также рекомендует прегабалин для лечения ГТР (Bandelow et al., 2012). Однако при назначении препарата следует учитывать предупреждение о неправильном употреблении препарата и возможном злоупотреблении определенными группами пациентов (CADTH, 2012; Schwan et al., 2010).

Гидроксизин может назначаться пациентам для лечения ГТР в качестве дополнения вместе с другими анксиолитическими средствами (Llogsa et al., 2002) (уровень 2+, степень С).

В рандомизированном клиническом исследовании бета-блокатор пропранолол не выявлял более значимой эффективности по сравнению с плацебо после 3 недель применения (Meibach et al., 1987).

Медикаментозную терапию ГТР необходимо продолжать на протяжении, как минимум, 32 недель, поскольку сообщалось о высоких уровнях рецидивов после ее отмены (Stocchi et al., 2003) (уровень 1+, степень А).

### **Ключевая рекомендация**

СИОЗС или венлафаксин следует использовать в качестве первой линии фармакологической терапии у пациентов с ГТР (уровень 1++, степень А).

### **Психотерапия**

КПТ, проводимая опытными терапевтами, демонстрирует хорошие доказательства своей эффективности при ГТР (Davidson, 2009; Cottraux, 2004; Borkovec, Ruscio, 2001; Fisher, Durham, 1999).

### **Ключевая рекомендация**

КПТ может применяться в качестве первой линии терапии ГТР (уровень 1++, степень А).

### **Комбинированная терапия**

При лечении ГТР в качестве монотерапии эффективны оба подхода – фармакотерапия или КПТ (Davidson, 2009; Butler et al., 2006). Однако комбинированная терапия не продемонстрировала превосходства над каким-либо одним из этих подходов в виде монотерапии (Hoffmann et al., 2009; Davidson, 2009; Durham et al., 2003), также она может значительно увеличить стоимость лечения. Хотя комбинированная терапия (дополнение медикаментозными средствами КПТ) улучшает кратковременные результаты лечения, в настоящее время отсутствуют достоверные доказательства ее эффективности в отношении долговременных результатов.

## Ведение специфической фобии

### Эпидемиология

Распространенность на протяжении жизни специфической фобии составляет 8,8-12,5% (Kessler et al., 2005; Magee et al., 1996; Reiger et al., 1988). Специфическая фобия приблизительно в 2 раза чаще встречается у женщин, возраст дебюта – 5-12 лет (средний возраст начала – 7 лет) (Kessler et al., 2005).

Существуют доказательства того, что, как правило, фобии в отношении животных и вида крови дебютируют в детстве, а ситуационная фобия (например, боязнь грозы) – в позднем подростковом или молодом взрослом возрасте (Lipsitz et al., 2002; Craske et al., 1996; Antony et al., 1997).

### Лечение

Целями лечения специфической фобии являются овладение страхом и восстановление функционирования.

Компоненты КПТ для лечения специфической фобии могут включать систематическое снижение чувствительности к тревожащим ситуациям (десенсибилизация), воображаемую и реальную экспозицию.

Экспозиционную терапию можно эффективно применять при лечении 70-85% случаев специфических фобий (Dupont, 1982; Park et al., 2001). Использование только медикаментозных препаратов принесет мало пользы, за исключением случаев существенного ухудшения качества жизни пациента (Bandelow et al., 2008).

Бензодиазепины могут применяться краткосрочно для временного ослабления тревоги при специфической фобии в зависимости от разрешения симптомов и других применяемых форм лечения (Marks et al., 1972; Marks et al., 1993) (уровень 1+, степень В).

Комбинированная терапия не показала эффективности в улучшении состояния. В долгосрочном катанестическом исследовании были выявлены частые рецидивы после успешного лечения имипрапином в сочетании с психотерапией (Choy et al., 2007; Lipsitz et al., 1999).

### Ключевая рекомендация

Для лечения специфической фобии в качестве первой линии терапии следует использовать КПТ (уровень 1++, степень А).

## Ведение социального тревожного расстройства

### Эпидемиология

СТР, также известное под названием социальная фобия, является одним из самых распространенных психических расстройств (Magee et al., 1996).

Различные исследования указывают на разные уровни распространенности СТР в диапазоне от 3% (ESEMeD, 2004) до 12,8% (Kessler et al., 2005). В основном данным расстройством страдают одинокие женщины с низким уровнем доходов и образования (Wells et al., 1994). В клинической практике СТР одинаково часто встречается как среди мужчин, так и среди женщин (Degonda et al., 1993).

Возраст дебюта обычно более ранний, чем при других тревожных расстройствах (Scheibe, Albus, 1992), в среднем 15–20 лет (Magee et al., 1996).

### Основные принципы лечения

При СТР эффективны как психологические, так и медикаментозные методы лечения.

Однако комбинированная терапия не продемонстрировала заметного превосходства над самостоятельным применением КПТ или медикаментозной терапии (Hoffmann et al., 2009; Butler et al., 2006; Muller et al., 2005).

Преждевременное прекращение медикаментозной терапии ассоциируется с высоким уровнем рецидивов (Versiani et al., 1997; Stein et al., 2002; Walker et al., 2000). Применение КПТ,

наоборот, ассоциируется с более низким уровнем рецидивов по окончании лечения (Clark et al., 2003; Haug et al., 2003).

Для предотвращения рецидивов терапия СИОЗС, венлафаксином или моклобемидом при СТР должна продолжаться, как минимум, 12 месяцев (Versiani et al., 1997; Stein et al., 2002; Walker et al., 2000; Allgulander et al., 2003) (уровень 2++, степень В).

### **Ключевая рекомендация**

В качестве первой линии терапии при СТР могут использоваться либо фармакотерапия, либо психотерапия – в зависимости от предпочтений пациента и экономических возможностей (уровень 1++, степень А).

### **Фармакологическое лечение**

*СИОЗС или венлафаксин.* При лечении СТР СИОЗС продемонстрировали эффективность и благоприятный профиль безопасности. Различия в эффективности между отдельными СИОЗС не выявлены (Blanco et al., 2003).

Эффективность венлафаксина при лечении СТР сравнима с таковой препаратов группы СИОЗС (Stein et al., 2004; Rickels et al., 2004; Allgulander et al., 2004; Liebowitz et al., 2005).

*Моклобемид.* Моклобемид может быть использован для лечения СТР, если СИОЗС или венлафаксин оказались неэффективными (Stein et al., 2002) (уровень 1+, степень А).

*Бензодиазепины.* В рандомизированных клинических испытаниях и метаанализе эффективность бензодиазепина клоназепама превосходила плацебо и была сравнимой с СИОЗС или КПТ (Otto et al., 2000). Также при лечении СТР была продемонстрирована эффективность алпразолама (Gelernter et al., 1991) и бромазепама (Versiani et al., 1997).

Бензодиазепины могут быть использованы краткосрочно для временного облегчения тревоги (Otto et al., 2000; Gelernter et al., 1991; Versiani et al., 1997) (уровень 1+, степень А).

*Бета-блокаторы.* Бета-блокаторы, например, атенолол (Liebowitz et al., 1992), пропранолол (Falloon et al., 1981), не рекомендованы для лечения СТР, поскольку не была обнаружена их эффективность. Однако они могут использоваться ситуативно, например для устранения тревоги перед выступлениями (Tuger, 1988) (уровень 2++, степень В).

### **Ключевая рекомендация**

В качестве первой линии фармакотерапии при СТР следует использовать либо СИОЗС, либо венлафаксин (уровень 1+, степень А).

### **Психотерапия**

Ключевым компонентом КПТ является экспозиция ситуаций, вызывающих страх. Также могут быть полезны групповые когнитивно-поведенческие подходы с элементами тренинга социальных навыков.

Когнитивно-поведенческие интервенции включают реальную экспозицию, когнитивную реконструкцию, обучение релаксации и самоконтролю при десенсибилизации; наиболее эффективными при СТР являются вмешательства на основе экспозиции (Borgeat et al., 2009).

### **Ключевая рекомендация**

КПТ следует использовать в качестве первой линии терапии СТР (степень А, уровень 1+).

## **Ведение пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством**

### **Эпидемиология**

В Сингапуре распространенность ОКР на протяжении жизни составляет около 3%, медиана возраста начала – 19 лет (Chong et al., 2012). Данное расстройство наиболее распространено среди женщин (Kolada et al., 1994).



ОКР является хроническим заболеванием. В исследовании с продолжительностью катамнестического наблюдения до 40 лет полное выздоровление установлено у 20% пациентов, тогда как у большинства отмечались некоторые улучшения клинических симптомов и функционирования (Skoog, Skoog, 1999).

Даже при фармакотерапии серотонинергическими антидепрессантами (СИОЗС и кломипрамин) у 40-60% пациентов не обнаруживают удовлетворительного терапевтического ответа, а отмечают значительную нетрудоспособность, повышение заболеваемости и плохое качество жизни (Degonda et al., 1993).

### **Основные принципы лечения**

В метааналитических обзорах отмечается, что при ОКР в качестве первой линии терапии может применяться психотерапия или фармакотерапия (Abramowitz, 1997; Kobak et al., 1988; Stein et al., 1995; Van Oppen et al., 1995).

### **Ключевая рекомендация**

В качестве первой линии терапии ОКР может быть выбрано самостоятельное использование либо фармакотерапии, либо психотерапии, в зависимости от предпочтений пациента и экономических возможностей (уровень 1++, степень А).

### **Фармакологическое лечение**

**СИОЗС.** Существуют убедительные доказательства для применения в лечении ОКР СИОЗС (например, флувоксамина, флуоксетина, циталопрама, эсциталопрама, сертралина, пароксетина) (Greist et al., 1995; Soomro et al., 2008).

В нескольких исследованиях фиксированных доз было установлено, что при лечении ОКР высокие дозы СИОЗС значимо превосходят низкие дозы (Bandelow et al., 2012).

**Трициклические антидепрессанты.** При лечении ОКР кломипрамин продемонстрировал свою эффективность (Piccinelli et al., 1995), которая может быть связана с мощной блокадой обратного захвата серотонина.

Кломипрамин может быть использован в лечении ОКР после неудачной попытки терапии СИОЗС (уровень 1++, степень А).

**ИОЗСН и мirtазалин.** Эффективность СИОЗС и кломипрамина при лечении ОКР привела к гипотезе о том, что применение антидепрессантов двойного действия при ОКР может быть достаточно эффективным. Однако убедительных доказательств этого нет.

В открытых исследованиях (Rauch et al., 1996; Sevincok, Uygur, 2002; Yaryura-Tobias, Neziroglu, 1996) и двух небольших двойных слепых испытаниях (Denys et al., 2003; Denys et al., 2004) продемонстрировано, что в лечении ОКР венлафаксин может быть эффективным. Однако результаты двойного слепого перекрестного исследования (Hollander et al., 2003) свидетельствуют о том, что при лечении рефрактерных пациентов венлафаксин менее эффективен, чем пароксетин.

На основании доступных на сегодняшний день доказательств венлафаксин не может быть рекомендован в качестве монотерапии неосложненного ОКР, но его использование может быть рассмотрено у пациентов без терапевтического ответа на прием СИОЗС и кломипрамина.

При назначении высоких доз венлафаксина следует проводить мониторинг артериального давления (уровень 1+, степень А).

Предварительные данные свидетельствуют о том, что дулоксетин (Dell'osso et al., 2008) и мirtазалин (Kogan et al., 2005) могут быть эффективными в лечении ОКР. Однако необходимы дальнейшие исследования, прежде чем рассматривать монотерапию неосложненного ОКР данными препаратами.

### **Ключевая рекомендация**

В качестве первой линии медикаментозной терапии ОКР следует применять СИОЗС в адекватной дозе в течение 10-12 недель (уровень 1++, степень А).

## **Психотерапия**

КПТ существенно снижает выраженность симптомов ОКР (Stewart, Chambless, 2009).

### **Ключевая рекомендация**

КПТ может быть использована в качестве первой линии лечения ОКР, если пациент отдает предпочтение психологической терапии, а не фармакотерапии (уровень 1+, степень А).

### **Комбинированная терапия**

Комбинация КПТ с СИОЗС не была значимо эффективней, чем применение КПТ или фармакотерапии по отдельности (Van Oppen et al., 1995; Marks et al., 1988; Marks et al., 1980; Cottraux et al., 1990; Foa et al., 2002).

Дополнение КПТ к лечению ОКР серотонинергическими антидепрессантами (например, СИОЗС, кломипрамин) может рассматриваться у пациентов с терапевтической резистентностью или парциальным ответом на медикаментозное лечение (уровень 1+, степень В).

### **Продолжительность лечения**

У пациентов с терапевтическим ответом в острой фазе, которые в последующем переходили на прием плацебо, могут отмечаться рецидивы. Поэтому важно продолжать прием антидепрессантов как минимум 12 месяцев после достижения клинического улучшения (Dopovan et al., 2010; Fineberg et al., 2007; Greist et al., 2003; Baldwin et al., 2005; NICE, 2006) (уровень 1+, степень А).

## **Ведение пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством**

### **Эпидемиология**

Около 20% женщин и 8% мужчин подвергаются травмирующим событиям, после которых могут развиваться симптомы ПТСР; их распространенность на протяжении жизни составляет 10-14% среди женщин и 5-6% среди мужчин (Kessler et al., 1995; Yehuda, 2002). По некоторым данным, у определенных лиц вероятность развития ПТСР является более высокой. Факторы риска включают тяжелую или пролонгированную травматизацию или наличие зависимости в детском возрасте, психическое расстройство в анамнезе, сопутствующее злоупотребление психоактивными веществами, низкая социальная поддержка и женский пол (Foa et al., 1999).

### **Фармакологическое лечение**

**СИОЗС.** Эффективность СИОЗС была продемонстрирована в многочисленных исследованиях. Результаты двойных слепых контролируемых плацебо испытаний свидетельствуют об эффективности флуоксетина (Connor et al., 1999; Martenyi et al., 2002; Meltzer-Brody et al., 2000; van der Kolk et al., 1994; van der Kolk et al., 2007). В исследованиях профилактики рецидивов он превосходил плацебо (Davidson et al., 2005; Martenyi et al., 2002).

В двойных слепых контролируемых плацебо исследованиях выявлена эффективность пароксетина (Marshall et al., 2001; Tucker et al., 2001).

В нескольких контролируемых плацебо исследованиях продемонстрировал свою эффективность сертралин (Brady et al., 2000; Davidson et al., 2001; Stein et al., 2006; Zohar et al., 2002). В исследовании профилактики рецидивов в группе сертралина был выявлен значимо меньший уровень рецидивов (Davidson et al., 2001). Пациенты, завершившие открытое испытание продолжительностью 12 недель (Davidson et al., 2001), в течение дополнительных 24 недель принимали сертралин либо плацебо. У лиц с достигнутым ранее терапевтическим ответом он поддерживался, а у пациентов без такового – отмечался в последующем (Londborg et al., 2001).

В небольшом неконтролируемом исследовании показана эффективность флувоксамина в отношении улучшения сна и симптомов повышенной возбудимости (Tucker et al., 2000).

**ИОЗСН.** В двойных слепых контролируемых плацебо испытаниях ИОЗСН венлафаксин продемонстрировал большую эффективность по сравнению с плацебо (Davidson et al., 2001a; Davidson et al., 2001b).

**Миртазапин.** В небольшом двойном слепом контролируемом плацебо испытании была показана эффективность миртазапина (Davidson et al., 2003).

**ТЦА.** В двойных слепых испытаниях амитриптилин продемонстрировал превосходство над плацебо (Davidson et al., 1990; Davidson et al., 1993).

Имипрамин также превосходил плацебо, но, по сравнению с СИОЗС, ТЦА ассоциировались с более высокой частотой побочных действий, риском летальной передозировки и плохим комплаенсом.

**Бензодиазепины.** Результаты нескольких небольших контролируемых исследований свидетельствуют о том, что эффективность алпразолама и клоназепама не превосходит плацебо (Gelpin et al., 1996; Braun et al., 1990; Cates et al., 2004).

**Другие медикаментозные средства.** Для лечения пациентов с ПТСР, проявляющих психотические симптомы, эффективным может быть дополнение терапии антипсихотиками (Hamner et al., 1990; Ivezic et al., 1999).

Монотерапия рisperидоном (Padala et al., 2006) и дополнение терапии рisperидоном (Monnelly et al., 2003; Hamner et al., 2003) показали эффективность при лечении женщин с ПТСР, связанным с изнасилованием или домашним насилием.

Дополнение терапии оланзапином улучшало симптомы ПТСР, настроение и сон у пациентов без терапевтического ответа на прием СИОЗС (Stein et al., 2002).

В небольшом исследовании было показано, что при приеме ламотриджина отмечался лучший терапевтический ответ, чем при плацебо, в частности в отношении флешбэков и реакций избегания (Hertzberg et al., 1999).

### **Ключевая рекомендация**

При ПТСР в качестве первой линии фармакологической терапии могут использоваться либо СИОЗС, либо венлафаксин (уровень 1++, степень А).

### **Продолжительность лечения**

При ПТСР часто необходимо длительное проведение лечения, как минимум, на протяжении 12-24 месяцев. В ряде работ была продемонстрирована долговременная эффективность флуоксетина, сертралина (Brady et al., 2000; Davidson et al., 2001; Stein et al., 2006; Zohar et al., 2002) и венлафаксина (Davidson et al., 2001a; Davidson et al., 2001b).

Важность длительной терапии ПТСР для улучшения симптомов была показана при сравнении пароксетина с плацебо (Marshall et al., 2001). Кратковременное лечение флуоксетином (Davidson et al., 2005) и сертралином (Davidson et al., 2001b) может быть недостаточным для предотвращения рецидивов. Эти данные поддерживают согласительные рекомендации о том, что с целью профилактики рецидивов лечение должно продолжаться 6-12 месяцев при остром ПТСР (Foa et al., 1999) и как минимум 12 месяцев – при хроническом ПТСР (Foa et al., 1999; Ballenger et al., 2000).

### **Психотерапия**

Существуют доказательства того, что КПТ является эффективным методом лечения ПТСР (Stewart et al., 2009; Bisson, Andrew, 2007; Roth, Fonagy, 2005), в частности, один из ее компонентов – пролонгированная экспозиция воспоминаний о травмирующем событии.

Десенсибилизация и переработка информации посредством движения глаз включает воспоминание травмирующего события при слежении за движениями пальцев терапевта в поле зрения пациента. Также эффективны альтернативные методы (например звуки хлопков).

Этот метод был эффективен при лечении ПТСР (Van Etten, Taylor, 1998; Bradley et al., 2005; Davidson, Parker, 2001; Devilly, Spence, 1999; Taylor et al., 2003; Taylor, 2005), но метаанализ показал невысокую эффективность по сравнению с КПТ (Van Etten, Taylor, 1998).

Однако в обзоре шести рандомизированных контролируемых испытаний и трех квазиэкспериментальных исследований был сделан вывод, что применение десенсибилизации и репроцессинга посредством движения глаз для лечения ПТСР является приемлемым (Albright, Thyer, 2010).

### **Ключевая рекомендация**

КПТ должна использоваться в качестве первой линии психологической терапии ПТСР (уровень 1+, степень А).

### **Комбинированная терапия**

В систематическом обзоре комбинированного использования медикаментозной и психологической терапии для лечения ПТСР, основанном на четырех рандомизированных контролируемых испытаниях, сделан вывод о недостаточности доказательств для установления эффективности комбинации фармако- и психотерапии по сравнению с применением каждого из этих методов по отдельности (Hetrick et al., 2010).

### **Ведение тревожных расстройств во время беременности**

Использование антидепрессантов во время беременности вызывает опасение по причине перинатальных и постнатальных рисков. Все психотропные средства проникают через плаценту, обнаруживаются в амниотической жидкости и грудном молоке.

Ни Европейское медицинское агентство (ЕМА), ни Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) не одобрили использование данных средств во время беременности (Krugger, 2012).

Риск проведения терапии данными препаратами во время беременности должен быть соотнесен с риском рецидива тревожного расстройства, в случае отказа от лечения, и возможным побочным воздействием тревоги матери на развитие плода (масса тела при рождении, срок беременности, нейрокогнитивные нарушения) (Bandelow et al., 2012). Если есть клинические показания, антидепрессанты могут быть назначены после обсуждения с пациенткой соотношения польза/риск.

Чтобы минимизировать риск вреда для плода или ребенка, у женщин, планирующих беременность, беременных или кормящих, препараты должны назначаться с осторожностью (NICE, 2007).

Если женщина планирует беременность или беременна и получает медикаментозное лечение по поводу тревожного расстройства, нужно рассмотреть следующее (NICE, 2007):

- отмену препарата и начало КПТ, если она необходима или еще не применялась;
- переход к более безопасному препарату, если принято решение о продолжении медикаментозной терапии (уровень 4, степень D).

При назначении препарата женщинам с тревожным расстройством, планирующим беременность, беременным или кормящим, следует (NICE, 2007):

- выбирать препараты с минимальным возможным риском для матери и плода (новорожденного);
- прием препаратов начинать с минимальной эффективной дозы и проводить медленную титрацию;
- установить минимальную длительность приема (Armstrong, 2008);
- использовать монотерапию, а не комбинированное лечение (Armstrong, 2008) (уровень 4, степень D).

### **СИОЗС и ИОЗСН**

При выборе антидепрессанта для беременной или кормящей женщины клиницистам следует помнить, что безопасность этих препаратов доказана недостаточно, и учитывать следующее:

- флуоксетин обладает наименьшим известным риском во время беременности, а сертралин обнаруживается в грудном молоке в сравнительно небольших концентрациях;
- циталопрам и флуоксетин обнаруживаются в грудном молоке в сравнительно высоких концентрациях;
- прием СИОЗС после 20-й недели беременности может быть связан с высоким риском легочной гипертензии у новорожденных;
- прием пароксетина в I триместре может ассоциироваться с пороками сердца у плода;
- прием больших доз венлафаксина может ассоциироваться с риском повышения артериального давления, большей токсичностью при передозировке по сравнению с другими СИОЗС и некоторыми ТЦА, а также с проблемами при отмене препарата;
- все антидепрессанты обладают риском развития синдрома отмены или токсичности у плода, но в основном такие эффекты являются легкими и ограниченными.

Общая распространенность серьезных пороков развития среди детей, подвергшихся воздействию СИОЗС, незначительно выше, чем в общей популяции детей, но прием СИОЗС ассоциируется с повышенным риском развития дефектов перегородки сердца, что было показано в исследовании, проведенном в Дании и изучавшем взаимосвязь между приемом СИОЗС в I триместре и серьезными пороками развития (Pedersen et al., 2009).

Наибольшая распространенность была выявлена среди женщин, принимавших более одного вида СИОЗС в I триместре. Между приемом СИОЗС во время беременности и преждевременными родами или смертностью новорожденных взаимосвязь отсутствовала (Jimenez-Solem et al., 2013).

Прием флуоксетина ассоциируется с высоким риском дефектов межжелудочковой перегородки (Malm et al., 2011; Rigglin et al., 2013). Прием сертралина и циталопрама во время беременности ассоциируется с дефектами нейрональной трубки (Malm et al., 2011) и сердечной перегородки (Pedersen et al., 2009).

Риск сердечно-сосудистых и других врожденных пороков может быть выше при приеме пароксетина, чем других антидепрессантов (Källén et al., 2007; Yonkers et al., 2009; Bar-Oz et al., 2007).

В исследовании с использованием популяционных данных о здоровье для определения степени повышения риска врожденных пороков при монотерапии венлафаксином или другими серотонинергическими средствами в I триместре беременности таковой не был выявлен при сравнении с женщинами, не принимавшими СИОЗС, ИОЗСН или бензодиазепины. Монотерапия серотонинергическими средствами ассоциировалась только с возникновением дефектов межпредсердной перегородки.

Согласно рекомендациям Американского конгресса акушеров и гинекологов (ACOG), терапия СИОЗС или ИОЗСН во время беременности должна быть строго индивидуализированной (Yonkers et al., 2009).

### **Трициклические антидепрессанты**

Прием ТЦА во время беременности ассоциируется с преждевременными родами и стойкой легочной гипертензией у новорожденных (Reis, Kallen, 2010).

### **Другие антидепрессанты**

В нескольких исследованиях указывалось на высокий риск развития пороков сердечно-сосудистой системы (например, дефекты межжелудочковой перегородки и клапана левого желудочка) после приема бупропиона во время беременности (Alwan et al., 2010), хотя в других исследованиях повышение риска для всех форм врожденных пороков не было выявлено (Cole et al., 2007).

Необходимо информировать женщин детородного возраста о возможном риске развития врожденных пороков сердечно-сосудистой системы, связанном с приемом бупропиона,

и указывать на важность использования эффективных средств для контроля рождаемости (HSA, 2013).

### **Бензодиазепины**

Существуют данные, указывающие на то, что в случае необходимости на ранних сроках беременности предпочтение следует отдавать диазепаму и хлордиазепоксиду. Нужно соблюдать осторожность при назначении клоназепама и лоразепама в I триместре, так как сообщалось о высоком риске развития серьезных пороков после их приема (Iqbal et al., 2002).

При назначении бензодиазепинов нужно оценить отношение польза/риск в каждом конкретном случае, использовать минимальные дозы на протяжении минимального срока или вообще избегать их назначения в I триместре (GPP).

### **Ключевая рекомендация**

Женщинам во время беременности или кормления грудью не следует рутинным образом назначать бензодиазепины, за исключением кратковременного их использования при выраженной тревоге и ажитации (уровень 4, степень D).

### **Атипичные антипсихотики**

Некоторые данные указывают на то, что оланзапин и клозапин не оказывают повышенного тератогенного действия при их приеме во время беременности (Gentile, 2004; Sivertz, Kostaras, 2005). Несмотря на недостаток информации о риске приема в период родов рисперидона и кветиапина (Gentile, 2004; Sivertz, Kostaras, 2005), сообщалось о случаях сахарного диабета у беременных при приеме атипичных антипсихотиков. Эти препараты выделяются с грудным молоком, и есть сообщения об их побочных действиях у новорожденных (AAPCD, 2001).

### **Медикаментозное лечение во время лактации**

Нет оснований регулярно определять концентрацию препаратов в сыворотке крови, за исключением случаев с клиническими показаниями (ABMPC, 2008).

Стратегии, используемые для уменьшения воздействия на ребенка медикаментозных средств (например, прием препарата сразу после кормления, сцеживание молока во время пиковых концентраций препарата в плазме крови), имеют недостаточно доказательств (ABMPC, 2008).

Для минимизации воздействия на ребенка при медикаментозной терапии у кормящих матерей необходимо применять минимальные эффективные дозы (ABMPC, 2008) (уровень 3, степень D).

### **Антидепрессанты**

Доступные данные о влиянии антидепрессантов во время лактации в основном представлены сообщениями о случаях и исследованиями с небольшими выборками. Контролируемые исследования использования антидепрессантов во время лактации до настоящего времени отсутствуют.

Большинство антидепрессантов выделяются с грудным молоком, но их влияние на ребенка не вполне изучено. Как правило, антидепрессанты имеют продолжительный или средний период полувыведения, и предполагается, что они накапливаются в организме ребенка. Однако преимущества кормления грудью, вероятно, превосходят минимальный риск для ребенка при приеме матерью антидепрессантов (Dodd et al., 2000; Llewellyn, Stowe, 1998).

Содержание пароксетина, флувоксамина и сертралина в плазме крови ребенка не определяется. Флуоксетин и венлафаксин выявляются в грудном молоке в сравнительно высоких

концентрациях, уровень которых повышен и в плазме крови ребенка. У некоторых детей в крови обнаруживается циталопрам, хотя и в сравнительно низких концентрациях. При приеме циталопрама может помочь снижение дозы, принимаемой матерью. Эсциталопрам выявляется в крайне низких концентрациях в плазме крови ребенка (Llewellyn, Stowe, 1998; Weissman et al., 2004).

### **Ключевая рекомендация**

У кормящих женщин следует отдать предпочтение лечению пароксетином или сертралином перед другими СИОЗС, так как эти препараты в наименьшей степени воздействуют на ребенка (уровень 3, степень D).

### **ТЦА**

По сравнению с более новыми препаратами риск применения ТЦА во время беременности и кормления грудью изучен лучше, хотя остаются вопросы об их переносимости и риске передозировки.

Большинство доступных данных о концентрации ТЦА в крови (в том числе нортриптилина и имипрамина) свидетельствуют, что во многих случаях они неопределимы и не связаны с побочными действиями (di Scalea, Wisner, 2009).

### **Ключевая рекомендация**

Если лечение матери СИОЗС, ТЦА или ИОЗСН было успешным, то при отсутствии противопоказаний эти препараты должны оставаться в качестве первой линии терапии. Перед началом лечения антидепрессантами в каждом конкретном случае следует провести оценку соотношения польза/риск (уровень 4, степень D).

### **Другие средства и комбинации препаратов**

Женщинам, длительное время принимавшим бензодиазепины, следует продолжать кормление грудью, поскольку прекращение приема данных препаратов может способствовать развитию синдрома отмены у ребенка. Постепенное снижение дозы и отмена бензодиазепинов могут быть предприняты, когда ребенок станет старше (GPP).

При приеме матерью бензодиазепинов следует проводить мониторинг проявлений седации, летаргии, режима кормления и потери массы тела у ребенка (Bandelow et al., 2012) (уровень 4, степень D).

*Подготовил Станислав Костюченко*

*Оригинальный текст документа читайте на сайте [www.moh.gov.sg](http://www.moh.gov.sg)*