

Настанови щодо лікування розладів тривожного спектра

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016), на депресію та тривожні розлади страждає близько 10 % населення світу, а під час надзвичайних гуманітарних ситуацій і конфліктів потреби в розширенні варіантів їхнього лікування загострюються. Витрати глобальної економіки, зумовлені зазначеними розладами, щорічно сягають понад трильйон доларів США. До вашої уваги представлено огляд керівництва щодо фармакотерапії розладів тривожного спектра, зокрема генералізованого тривожного розладу, панічного розладу, посттравматичного стресового розладу, соціального тривожного розладу, розробленого Національною службою охорони здоров'я Великої Британії (NHS, 2019).

Генералізований тривожний розлад

Пацієнтам із генералізованим тривожним розладом (ГТР) часто притаманні супутні психічні стани, спричинені порушеннями фізичного здоров'я або застосуванням фармацевтичних препаратів. Автори керівництва зазначають, що таким пацієнтам необхідно проводити диференціальну діагностику з обов'язковими терапевтичними інтервенціями щодо супутніх захворювань.

Вибір лікування

Для осіб, яким не допомогла психотерапія або які віддають перевагу втручанням із застосуванням медикаментозних засобів, дослідники рекомендують розглянути варіанти використання фармакотерапії.

Перша лінія терапії: сертралін (найкраще переносять пацієнти; неліцензований) або флуоксетин (найефективніший; неліцензований).

Такі втручання слід починати з половини терапевтичної дози медикаментозного засобу для лікування депресії та титрувати до його оптимального дозування, зважаючи на переносимість пацієнта.

Якщо пацієнт погано переносить лікування або наявна неадекватна відповідь після 12-тижневого курсу, необхідно припинити терапію і розглянути як альтернативу призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН). У разі, якщо не відбувається поліпшення протягом перших чотирьох тижнів або відповідь на лікування малоймовірна, автори рекомендують збільшити дозування або перейти на альтернативні препарати.

Друга лінія: венлафаксин або есциталопрам.

Третя лінія: прегабалін (якщо пацієнт не переносить СІЗЗС або СІЗЗСН).

Зокрема, застосування бензодіазепінів (діазепам) для невідкладних станів рекомендовано в разі:

- тяжких симптомів тривоги, які призводять до значного погіршення стану та працездатності пацієнта;
- погіршення симптомів на початку лікування препаратами групи СІЗЗС.

Рекомендації

Венлафаксин уповільненого вивільнення — це препарат, який оцінювали у клінічних дослідженнях щодо його ефективності при тривозі, згодом він став ліцензованим засобом.

Форма препарату зі швидким вивільненням також може бути рекомендована для лікування, хоча вона не є ліцензованою

Застосування венлафаксину може бути асоційоване з ефектами відміни

Призначення прегабаліну розглядайте лише, якщо пацієнт не переносить лікування щонайменше двома препаратами групи СІЗЗС або одним СІЗЗС і венлафаксином

Загальне добове дозування прегабаліну призначайте двома прийомами для максимальної рентабельності його застосування. Що 2–4 тижні протягом перших трьох місяців лікування та що три місяці після цього переглядайте ефективність і побічні ефекти препарату

Пропранолол не рекомендовано для лікування ГТР. Часто β -блокатори використовують під час надання первинної допомоги за наявності фізичних симптомів тривоги, але доказових даних щодо їхньої ефективності в лікуванні гострих симптомів, пов'язаних із ГТР, нині вкрай мало

Тривалість лікування

Якщо пацієнт добре переносить призначене лікування та спостерігається позитивний ефект вибраного препарату, автори рекомендують продовжувати таку фармакотерапію щонайменше 12 місяців (припинення її раніше за вказаний термін може бути пов'язане з вищим ризиком рецидиву симптомів).

У разі прийняття рішення про припинення приймання ліків, слід поступово зменшувати дозування препарату протягом щонайменше чотирьох тижнів, хоча для деяких осіб може знадобитися триваліший період часу.

Інформацію щодо застосування препаратів для терапії ГТР наведено у таблиці 1.

Панічний розлад

При панічному розладі медикаментозне лікування може допомогти досягти короткострокового поліпшення стану пацієнта. Хоча бензодіазепіни починають діяти швидше, ніж антидепресанти, їх застосування пов'язане з очевидними проблемами. Частка відповіді на плацебо значна. До того ж частота рецидивів через 12 місяців може сягати 75%. Саме психотерапевтичні втручання автори рекомендують розглянути як першу лінію терапії.

Вибір лікування

Перша лінія терапії: сертралін або циталопрам.

Необхідно починати приймання препарату з половини терапевтичної дози для лікування депресії та титрувати її до оптимальної, зважаючи на переносимість засобу.

Якщо пацієнт погано переносить лікування або не має поліпшення стану після 12 тижнів терапії, слід запропонувати йому інший медикаментозний засіб із групи СІЗЗС.

Друга лінія: кломіпрамін (не ліцензований, рекомендований NICE).

Тривалість лікування

Якщо пацієнт добре реагує на призначений препарат, лікування необхідно продовжувати щонайменше 6 місяців після досягнення оптимального дозування засобу.

У разі прийняття рішення про припинення прийому препарату, автори рекомендують поступово почати знижувати його дозування протягом тривалого періоду, щоб уникнути синдрому відміни. Цей період має тривати щонайменше три місяці. Інформацію щодо препаратів для терапії панічного розладу наведено в таблиці 2.

Рекомендації

Бензодіазепіни не слід призначати для терапії панічного розладу, оскільки вони часто пов'язані з гіршим результатом лікування

Терапевтичний ефект може бути дещо відстрочений, на початку втручання може виникнути загострення симптомів панічного розладу

При панічному розладі не слід призначати седативні антигістамінні та антипсихотичні препарати

Варіантом фармакотерапії при довгостроковому лікуванні панічного розладу можуть бути антидепресанти

Якщо відповіді на лікування антидепресантами позитивна, продовжуйте терапію протягом щонайменше шести місяців. Через брак ефективності уникайте призначення пропранололу та буспірону для невідкладного лікування панічного розладу

Таблиця 1. Препарати для терапії генералізованого тривожного розладу

Препарат	Коментарі
Кветіалін (монотерапія або у поєднанні з антидепресантами)	Притаманна найбільша величина ефекту серед усіх видів лікування, згідно з результатами метааналізу, але пацієнти можуть погано його переносити (Slee et al., 2019). Монотерапія кветіаліном порівнянна з дією антидепресантів, її слід застосовувати для станів, за яких немає відповіді на лікування засобами першої лінії терапії
Дулоксетин	Дані метааналізу свідчать, що препарат ефективний і його добре переносять пацієнти (Slee et al., 2019)
Венлафаксин	Особам, які мають лише часткову відповідь або не відповідають на терапію препаратом у дозуванні 75 мг/добу, можна збільшувати дозування до максимального (225 мг/добу). Через ризик дозозалежних побічних ефектів збільшуйте дозування препарату поступово (протягом двох тижнів або більше після клінічної оцінки) Є дані, що приймання препарату може бути пов'язане з вищим ризиком виникнення синдромів відміни
Пароксетин	Ліцензований засіб для лікування ГТР (у дозуванні 20–50 мг/добу), хоча, за результатами декількох масштабних досліджень, есциталопрам має вищу ефективність (Carpenter et al., 2011) Препарат може мати погану переносимість, крім того, він асоціюється з вищим ризиком синдромів відміни
Буспірон	Препарат застосовують згідно з керівництвом Національного інституту здоров'я і клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2011). Доказова база щодо його ефективності для лікування ГТР дещо неоднозначна Слід призначати лише в разі неефективності інших видів лікування. Відповідно до даних окремих досліджень, він може бути ефективним і добре переноситися, але ці результати обмежені невеликими розмірами вибірки
Міртазапін	Не включено до рекомендацій NICE через брак належних досліджень. Препарат може бути ефективним, що було продемонстровано у невеликому дослідженні, де він у дозуванні 30 мг сприяв ремісії у 36 % пацієнтів (Cipriani et al., 2018)
Вортіоксетин	Дані метааналізу дають підстави припустити певну ефективність препарату при ГТР із тяжким перебігом захворювання (Cipriani et al., 2018)
Прегабалін + СІЗЗС/СІЗЗСН	Можна розглянути призначення прегабаліну, якщо спостерігається неадекватна відповідь щонайменше на два варіанти фармакотерапії першої лінії (за стандартної тривалості та з адекватним дозуванням) Комбінована терапія може бути ефективнішою, ніж монотерапія антидепресантами для осіб, які не відповіли на таку стратегію лікування (Rickets, 2012)
Поєднання антидепресантів з оланзапіном або рисперидоном	Є дані, що підтверджують ефективність антипсихотичних препаратів (оланзапін, рисперидон) при ГТР Керівництво NICE (2011) не рекомендує застосування монотерапії антипсихотиками для лікування ГТР Комбіновану терапію антидепресанту з оланзапіном/рисперидоном не слід призначати в плановому порядку, проте можуть траплятися випадки, коли потенційна користь перевищує асоційовані ризики За базою даних Кокранівського систематичного огляду, результати ефективності оланзапіну та рисперидону дуже обмежені, а монотерапія кветіаліном є ефективною (Saha et al., 2016)

Таблиця 2. Препарати для терапії панічного розладу

Препарат	Коментарі
Есциталопрам	Не опубліковано жодних переконливих клінічних доказових даних, які б демонстрували перевагу над циталопрамом для лікування панічного розладу, хоча вартість препарату значно вища
Флуоксетин	Для лікування панічного розладу препарат не ліцензований. Рекомендовано призначати лише в разі непереносимості або неефективності ліцензованої терапії. Лікування слід починати з дуже низьких дозувань
Габапентин	Недостатня (та неоднозначна) доказова база даних ефективності препарату. Існує потреба у проведенні додаткових досліджень вказаного засобу
Іміпрамін	Застосування слід розглянути як альтернативу клоніпраміну, якщо клінічна відповідь, досягнута під час лікування СИЗС, була недостатньою за адекватного дозування та тривалості втручання
Міртазапін	Для лікування панічного розладу препарат не ліцензований Призначайте вказаний засіб тільки в разі непереносимості або неефективності ліцензованої терапії
Пароксетин	Ліцензований для лікування панічного розладу (40 мг/день); початкове дозування 10 мг/добу поступово слід збільшувати на 10 мг до досягнення оптимальної дози. Низьке початкове дозування препарату рекомендоване для зменшення потенційного погіршення симптомів панічного розладу, що часто виникає на початку втручання Препарат асоційований із високим ризиком синдромів відміни (Batelaan et al., 2012)
Фенелзин	Для лікування панічного розладу препарат не ліцензований Доказова база даних застосування засобу обмежена. Можливо розглянути як варіант вибору вказаного препарату в разі важкого резистентного перебігу хвороби
Вальпроат	Препарат не ліцензований для лікування панічного розладу Наявна обмежена доказова база даних. Він може бути рекомендований як варіант вибору в разі важких резистентних випадків захворювання Більшість опублікованих даних отримано під час дослідження за участю осіб із супутнім біполярним афективним розладом (Mula et al., 2007) Рекомендовано Агентством із контролю якості лікарських засобів і виробів медичного призначення Великої Британії (MHRA). У квітні 2018 р. MHRA додала попередження про те, що препарат не слід використовувати під час вагітності та можна застосовувати у пацієнок лише тоді, коли немає альтернативи і за належної профілактики вагітності. Така стратегія пов'язана з ризиком виникнення вад розвитку та аномалій розвитку в дитини
Венлафаксин	Для лікування панічного розладу препарат не ліцензований Призначати його слід тільки в разі непереносимості або неефективності ліцензованої терапії Засіб асоційований із синдромом відміни

Посттравматичний стресовий розлад

При посттравматичному стресовому розладі (ПТСР) автори настанов рекомендують розпочинати лікування з травмофокусованої психотерапії, проте фармакотерапію не слід відкидати, якщо:

- пацієнт віддає перевагу медикаментозним заходам;
- треба посилити ефект травмофокусованої терапії в осіб, у яких немає поліпшення в результаті психологічної допомоги чи воно недостатнє;
- пацієнт не в змозі розпочати психологічну терапію.

Відповідно до настанов NICE, застосування фармакотерапії рекомендоване, якщо пацієнт віддає перевагу медикаментозному лікуванню.

Слід розглянути призначення таких антипсихотичних засобів, як рисперидон, на додаток до психотерапевтичних втручань для лікування симптомів у дорослих із діагнозом ПТСР:

- за наявності симптомів і поведінки, що спричинюють непрацездатність (надмірне збудження або психотичні ознаки);

- якщо симптоми не піддаються терапії іншими препаратами або психологічними методами лікування.

Розпочинати лікування слід з антипсихотиків і регулярно переглядати його (NICE). У рекомендаціях не зазначено переваг конкретних препаратів, проте щодо рисперидону наявна найбільша доказова база даних. «Позитивні» симптоми (кошмарні сновидіння) на відміну від «негативних» (соціальне відчуження), як вважають автори, краще лікувати медикаментозно. У разі припинення фармакотерапії існує високий ризик рецидиву захворювання.

Вибір лікування

Перша лінія терапії: антидепресанти групи СІЗЗС (сертралін, флуоксетин, пароксетин) або венлафаксин.

У настановах зазначено, що лікування депресії слід розпочинати з половини терапевтичної дози призначеного препарату та титрувати її поступово до оптимальної, враховуючи переносимість пацієнта. Для отримання відповіді на лікування серотонінергічними препаратами у вищих дозуваннях необхідний курс тривалістю 5–12 тижнів.

Рекомендації

Бензодіазепіни зазвичай вважають неефективним, проте вони можуть бути дієвими, якщо в особи розвиваються такі побічні ефекти, як гостра тривога або ажитація у початковий період терапії антидепресантами

Циталопрам, за даними контрольованих плацебо досліджень, не ефективний для лікування ПТСР

Флуоксетин або пароксетин можуть бути ефективнішим варіантом для зменшення проявів симптомів депресії у дорослих із ПТСР і супутньою депресією

Пароксетин частіше зумовлює синдроми відміни

Для дорослих із ПТСР із вираженими симптомами тривоги флуоксетин є кращим варіантом терапії

Бракує доказових даних, що психотропні засоби мають вплив на ефективність методу десенсибілізації та корекції переробки інформації за допомогою руху очей

Тривалість лікування

Для отримання очікуваної відповіді на терапію може знадобитися до 12 тижнів. Так, за її наявності автори настанов рекомендують продовжувати розпочату терапію призначеним препаратом протягом щонайменше 12 місяців.

У разі прийняття рішення про припинення прийому ліків, слід поступово зменшувати дозування медикаментозного засобу впродовж щонайменше чотирьох тижнів; для деяких осіб може знадобитися і триваліший період часу.

Інформацію щодо препаратів для терапії посттравматичного стресового розладу наведено в таблиці 3.

Соціальний тривожний розлад

Соціальний тривожний розлад є другою з найпоширеніших фобій. Тривога очікування призводить до порушення працездатності пацієнта. Існує високий ризик алкогольної залежності та зловживань. Зокрема, діагностується соціальний тривожний розлад у менш ніж 5 % пацієнтів.

Як вважають автори настанов, основою таких втручань має бути психотерапія. Для осіб, які відмовляються від когнітивно-поведінкової терапії та/або віддають перевагу лікуванню медикаментозними засобами, як варіант лікування варто розглянути можливість проведення фармакотерапії.

Таблиця 3. Препарати для терапії посттравматичного стресового розладу

Препарат	Коментарі	
Амітриптилін	Наявні доказові дані з низьким рівнем достовірності/недостатня доказова база (для всіх трициклічних антидепресантів) щодо ефективності для зменшення ознак симптомів ПТСР та/або досягнення ремісії Розгляньте альтернативні методи, які краще пацієнти переносять та/або є безпечнішими при передозуванні	
Монотерапія антипсихотиками або додавання їх до лікування антидепресантами (оланзапін, рисперидон, кветіапін)	Оланзапін (у дозуванні 5–20 мг) можна додати до антидепресантів, якщо пацієнт не відповідає на лікування останніми; доказові дані з низьким рівнем достовірності (два дослідження, n = 34)	Антипсихотичні препарати ефективні щодо симптомів інтрузії (флешбеки/кошмарні сновидіння), але не симптомів уникнення чи збудження при ПТСР Дані більшості досліджень із застосуванням рисперидону в низьких дозуваннях свідчать про ефективність препарату
	Рисперидон (у дозуванні 0,5–6 мг) сприяє зменшенню ознак ПТСР; доказові дані мають низький рівень достовірності (чотири дослідження, n = 419) Ефективність усіх засобів, дієвих при ПТСР, була низькою або середньою	
	Ефективним може бути поєднання кветіапіну (у дозуванні 50–800 мг) та СИЗЗС; монотерапія сприяла зменшенню психотичних симптомів (n = 53)	
Дулоксетин	Дані двох невеликих відкритих досліджень підтверджують ефективність препарату (дозування 60–120 мг) Початкове дозування для першого тижня лікування — 30 мг	
Ламотриджин	Наявні дані двох невеликих подвійних сліпих досліджень за участю 15 пацієнтів (дозування до 500 мг/добу)	
Міртазапін	Монотерапія може знизити вираженість симптомів (64 % респондерів проти 20 % у групі застосування плацебо, n = 29), включаючи кошмарні сновидіння з помірним тривалим ефектом (дозування 15–45 мг/добу) Препарат також може бути ефективним у поєднанні із сертраліном (n = 36)	
Фенелзін	Доказова база даних із низьким рівнем достовірності/бракує доказових даних для встановлення ефективності препарату щодо зменшення проявів симптомів ПТСР та/або досягнення ремісії (дозування 15–75 мг/добу) Розгляньте альтернативні методи, які краще переносяться та/або є безпечнішими при передозуванні	
Празозин	Наявні дані двох невеликих досліджень свідчать про збільшення загального часу сну і зменшення частоти неприємних сновидінь (кошмарів), пов'язаних із травмою, в осіб із ПТСР. У рекомендаціях NICE не описано застосування препарату; очікують на подальші дослідження щодо переваг, шкоди та економічної доцільності такого лікування для внесення відповідних змін до чинної настанови	
Топірамат	Дані трьох досліджень підтверджують дію препарату для зменшення ознак симптомів, але бракує належної доказової бази для визначення ефективності засобу щодо поліпшення загальних результатів у дорослих із ПТСР	

Вибір лікування

Перша лінія терапії: сертралін.

Рекомендовано розпочинати лікування депресії з половини терапевтичної дози застосовуваного препарату та поступово титрувати її до оптимальної, враховуючи переносимість пацієнта. Якщо засіб переноситься погано або немає поліпшення стану після 12 тижнів лікування, слід запропонувати інший із групи СИЗЗС.

Друга лінія: венлафаксин.

Автори радять розглянути застосування (короткостроково) бензодіазепінів для негайного лікування симптомів тривоги, які погіршують стан пацієнта.

Рекомендації

Лікування має тривати щонайменше впродовж 12 тижнів для досягнення повного терапевтичного ефекту

Немає чітких доказових даних, які б свідчили на користь збільшення дози препарату за браком відповіді на початкове лікування, але деякі особи можуть отримати кращий ефект саме від вищих дозувань

Венлафаксин уповільненого вивільнення — препарат, який оцінювали під час клінічних досліджень щодо його ефективності при тривозі, а згодом став ліцензованим засобом; використання форми препарату зі швидким вивільненням підтримується, проте вона не ліцензована. Препарат асоціюється з ефектами відміни

Тривалість лікування

Якщо під час терапії антидепресантами спостерігається поліпшення стану, автори рекомендують продовжувати таке лікування принаймні ще 6 місяців після досягнення оптимального дозування препарату, після чого схему втручань слід переглянути.

У разі прийняття рішення про припинення лікування слід почати поступово зменшувати дозування препарату. Якщо після зниження дози або припинення дії медикаментозного засобу симптоми знову з'являються, необхідно збільшити дозування, повторно призначити препарат або запропонувати когнітивно-поведінкову терапію.

Інформацію щодо препаратів для лікування соціального тривожного розладу наведено у таблиці 4.

Загальні кроки щодо застосування антидепресантів при захворюваннях тривожного спектра

Призначаючи терапію, слід повідомити пацієнта про:

- причину та переваги такого лікування;
- потенційні побічні ефекти (зокрема, транзиторне збільшення тривожності на початку втручання);
- ризик синдромів відміни в разі раптового припинення терапії;
- відстрочений початок дії та тривалість курсу лікування.

Розпочату терапію необхідно переглядати що 2–4 тижні після її початку, зважаючи на відповідь проведеного втручання. Під час лікування слід активно цікавитись такими побічними ефектами, як акатизія, підвищена тривожність, ажитація та суїцидальні думки.

Як наголошують автори настанов, неліцензоване показання до застосування препарату не обов'язково має означати брак достовірних доказових даних ефективності запропонованої лікувальної тактики. І навпаки, якщо доведено дієвість одного з препаратів, не варто вважати, що всі медикаментозні засоби цієї фармакологічної групи будуть однаково ефективними для лікування конкретного тривожного розладу.

Ризик самогубства

Щодо проведення лікування осіб віком до 25 років, яким призначають СИЗС або СИЗСН, автори рекомендують дотримуватися таких дій:

- слід попередити пацієнта про те, що призначені препарати можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальних думок і самоушкодження (для незначної частки осіб зазначеного віку);
- протягом першого тижня лікування після призначення препарату потрібно запланувати зустріч із пацієнтом;
- необхідно зустрічатися з пацієнтом щотижня протягом першого місяця лікування та стежити за наявністю у нього думок про суїцидальні вчинки і самоушкодження.

Таблиця 4. Препарати для терапії соціального тривожного розладу

Препарат	Коментарі
Поєднання СІЗЗС із бупіроном	Неліцензоване показання Є обмежені доказові дані, що вказують на доречність застосування у тяжких/резистентних випадках
β-блокатори	Немає належної доказової бази ефективності, за винятком випадків, коли є важливим лікування тремору, наприклад у музикантів
Циталопрам	Неліцензоване показання Слід розглянути його призначення лише, якщо СІЗЗС неефективні або погано переносяться
Клоназепам	Неліцензоване показання Бракує доказових даних щодо ефективності терапії бензодіазепінами
Есциталопрам	Є обмежені клінічні дані, які демонструють перевагу над іншими доступними ліцензованими методами лікування (СІЗЗС)
Флуоксетин	Неліцензоване показання Бракує належної доказової бази ефективності препарату
Моклобемід	Неліцензоване показання Обмежена доказова база даних вказує на можливість розглянути препарат як варіант лікування для осіб, які не відповіли на терапію двома препаратами групи СІЗЗС та СІЗЗСН
Міртазапін	У дозуванні 30–45 мг/день виявився неефективним (n = 60), проте виявлено певну ефективність у жінок із соціальною тривожністю без супутніх психічних захворювань
Пароксетин	Препарат ліцензований для лікування соціального тривожного розладу Розгляньте можливість його призначення, якщо інші СІЗЗС неефективні або погано переносяться Застосування пов'язане з вищим ризиком синдромів відміни
Фенелзин	Неліцензоване показання Обмежена доказова база вказує на можливість розглянути застосування препарату як варіант лікування для осіб, які не відповіли на терапію двома препаратами групи СІЗЗС та СІЗЗСН Потребує обмеження раціону
Прегабалін	Неліцензоване показання Є інформація щодо ефективності втручання в разі застосування вищих дозувань препарату, але бракує доказових даних для обґрунтування значного збільшення витрат при його призначенні

Підготувала **Крістіна Мурза**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.southernhealth.nhs.uk