НОВЫЕ МИШЕНИ в лекарственной терапии тревожных расстройств: обзор преимуществ и недостатков прегабалина

Е.А. Хаустова, В.Г. Безшейко,
Украинский научно-исследовательский институт социальной, судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, г. Киев

Согласно докладу ВОЗ от 2001 г., в мире насчитывалось около 450 млн людей с нейропсихическими расстройствами, включая униполярную и биполярную депрессию, шизофрению, эпилепсию, зависимость от психоактивных веществ (ПАВ), деменцию, паническое, обсессивно-компульсивное и посттравматическое стрессовое расстройства (ПТСР). В целом у каждого 4-го индивида на планете на протяжении жизни возникает одно или несколько психических и поведенческих расстройств. В этом докладе также указывалось, что распространенность генерализованного тревожного расстройства (ГТР) лишь немногим меньше, чем депрессии, и по данным сети первичной медицинской помощи различных стран мира составляет около 7,9%. Кроме того, тревожные расстройства стабильно входят в статистику ВОЗ по лидирующим причинам утраты трудоспособности и другим важным показателям влияния заболевания на здоровье населения. Так, например, паническое расстройство находится на 11-м месте среди всех причин по показателю YLDs (годы жизни, прожитые с потерей трудоспособности) среди лиц в возрасте 15-44 лет, сразу после дорожно-транспортных происшествий, опережая астму и зависимость от ПАВ [1].

Данные, полученные при изучении общей европейской популяции в 2011 г., указывают на распространенность тревожных расстройств за 12 месяцев на уровне 14%, в течение жизни – 21%. Таким образом, ввиду широкой распространенности и серьезного влияния на трудоспособность, проблема лечения тревожных расстройств является одной из наиболее приоритетных для современной медицины [2].

Проблема диагностики

При изучении сети амбулаторно-поликлинической помощи видно, что большинство пациентов редко сообщают участковому терапевту или семейному врачу об имеющихся симптомах тревоги или депрессии, особенно при их слабой выраженности. Кроме того, далеко не все пациенты с такими симптомами нуждаются в лечении. Следовательно, перед специалистом стоит сложная задача в выявлении больных, требующих лечения тревожных и депрессивных расстройств. Ограничения в обнаружении тревоги в сети первичной помощи являются предметом изучения во многих странах. Так, например, в исследовании, проведенном в сети первичной медицинской помощи Нидерландов, пациентам с тревожными расстройствами реже выставляли правильный диагноз, чем таковым с депрессивным эпизодом. При этом на вероятность постановки диагноза прямо влияли количество консультаций с врачом и тяжесть симптомов [3]. В целом тревожные расстройства в Нидерландах выявляли лишь в половине случаев [4].

В немецком популяционном исследовании, в котором критериям ГТР соответствовали 5,3% и депрессивного эпизода с коморбидным ГТР еще 1,6% из всей выборки, правильный диагноз был выставлен лишь трети обследованных (34,4%) [5]. В испытании, проведенном в США, среди пожилых пациентов с ГТР симптомы регистрировали лишь у 34%, и это при высоком уровне оказания медицинской помощи [6]. В канадском исследовании, где в качестве скрининга использовали структурированное клиническое интервью, большинство лиц с тревожными расстройствами не имели соответствующего диагноза. Для ГТР этот показатель составил 71,0%, для панического расстройства – 85,8% и для социальной фобии – 97,8% (табл. 1) [7].

По всей видимости, ограничения в обнаружении симптомов частично обусловлены трудностями в их обсуждении пациентами. Многие больные не выражают эмоциональные симптомы, а врачи либо не обращают на них внимания, либо не придают большого значения как со своей стороны, так и не объясняют их значимости пациентам. Это подтверждают также результаты проведенных испытаний. Так, например, в британском научном исследовании было выявлено, что большинство пациентов не сообщали специалистам о своих эмоциональных проблемах. В основном пациенты боялись смущения, не видели необходимости тратить время врача или боялись, что само упоминание об этих проблемах приведет к еще большему дистрессу [8]. При этом установлено, что клиницисты, более чувствительные к невербальным коммуникациям, чаще выявляли симптомы депрессивных и тревожных расстройств. В научной работе, в которой были представлены эти результаты, также отмечается, что врачи, часто «обвиняющие» своих пациентов, реже используют психологические методы диагностики и реже обнаруживают дистресс [9].

Таблица 1. Частота обнаружения и ошибочной диагностики тревожных, депрессивных и биполярного расстройств [7]

Расстройство	Соответствие критериям MINI, n (%)	Лица с точно выставленным диагнозом, n (%)	Лица с неточно выставленным диагнозом, %	Лица с любым психиатрическим диагнозом, n	Не выявлено никакой патологии, %
Большое депрессивное расстройство	229 (27,2)	78 (34,1)	65,9	24	55,5
Биполярное расстройство	96 (11,4)	7 (7,3)	92,7	42	49,0
Паническое расстройство	106 (12,6)	15 (14,2)	85,8	47	41,5
ГТР	262 (31,2)	76 (29,0)	71,0	42	55,0
Социальная фобия	139 (16,5)	3 (2,2)	97,8	23	81,3

Проблему диагностики тревоги усугубляет то, что этот симптом может быть вызван различными патологическими состояниями. Кроме того, некоторые трудности может вызвать идентификация конкретного тревожного расстройства, учитывая схожесть симптомов внутри этой группы состояний. Дополнительную помощь клиницисту может предоставить следование простому алгоритму диагностики (рис. 1).

Современная терапия тревожных расстройств

В настоящее время доказанную эффективность в лечении тревожных расстройств имеют как фармакологические препараты, так и психотерапия. Причем во многих случаях эффективность психотерапии настолько велика, что она рассматривается в качестве лечения первой линии. В частности, это касается применения когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) при ПТСР, панических, генерализированном тревожном расстройствах и социальной фобии. Выбор в пользу фармакологических или психологических интервенций следует осуществлять на основании их доступности и пожеланий пациента. В Украине медикаментозное лечение имеет большую доступность в сравнении с психотерапией и является более предочтительным для большинства пациентов.

Анксиолитическую активность имеют лекарственные средства с различными механизмами действия, среди которых:

- бензодиазепины – диазепам, алпразолам, клоназепам и др.;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин и др.;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) – венлафаксин, дулоксетин, миртазапин;
- трициклические антидепрессанты (ТЦА) – имипрамин, амитриптилин и др.;
- ингибиторы моноаминоксидазы (иМАО) – фенелзин и др.;
- антиконвульсанты – прегабалин, габапентин;
- β-адреноблокаторы – пропранолол и др.;
- антигистаминные препараты – гидроксизин;
- азапироны – буспирон;
- гормональные вещества – гидрокортизон, эпифизарный гормон мелатонин и др.

Не все из вышеперечисленных классов препаратов используют одинаково часто и с одной и той же целью. Одни являются более эффективными для быстрого купирования тревоги, другие – в качестве длительной терапии. Учитывая доказательную базу по эффективности и безопасности, часть препаратов назначают в качестве первой линии выбора, другие – как вспомогательное лечение. Влияние некоторых лекарственных средств еще только изучается. Это касается, в частности, использования гидрокортизона для профилактики развития ПТСР, которое рассматривалось в недавно опубликованном кокрановском систематическом обзоре с положительными результатами [11]. В дополнение, проводятся клинические испытания по эффективности нового анксиолитика этифоксина [12].

Следует отметить, что идеальной терапии тревожных расстройств не существует. Так, например, часто назначаемые в качестве долговременной терапии СИОЗС или СИОЗСН кроме медленного наступления эффекта могут приводить к усилению симптоматики в инициальный период лечения [13]. Кроме того, при выборе терапии следует учитывать также наличие коморбидных состояний, повышенного риска развития какого-либо патологического состояния, возраст пациента и переносимость подобного лечения ранее. Необходимость в учете множества факторов при выборе терапии способствует продвижению на фармацевтический рынок препаратов, механизм действия которых предполагает воздействие на различные мишени [14]. Краткая характеристика преимуществ и недостатков основных классов анксиолитических средств представлена в таблице 2.

Прегабалин в терапии ГТР

Прегабалин – производное γ-аминомасляной кислоты. В 2004 г. он был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения боли, ассоциированной с диабетической периферической нейропатией. Однако позже стали появляться доказательства его эффективности и при ряде других состояний, включая фибромиалгию, эпилепсию, постгерпетическую невралгию, нейропатическую боль, ассоциированную с повреждением спинного мозга, и при тревожных расстройствах.

Повышенный интерес к использованию прегабалина при тревожных расстройствах обусловлен, главным образом, тем, что механизм его действия отличается от других широко применяемых анксиолитиков. В этом контексте его эффективности посвящено много научных работ, в том числе более 15 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), среди которых были и сравнительные

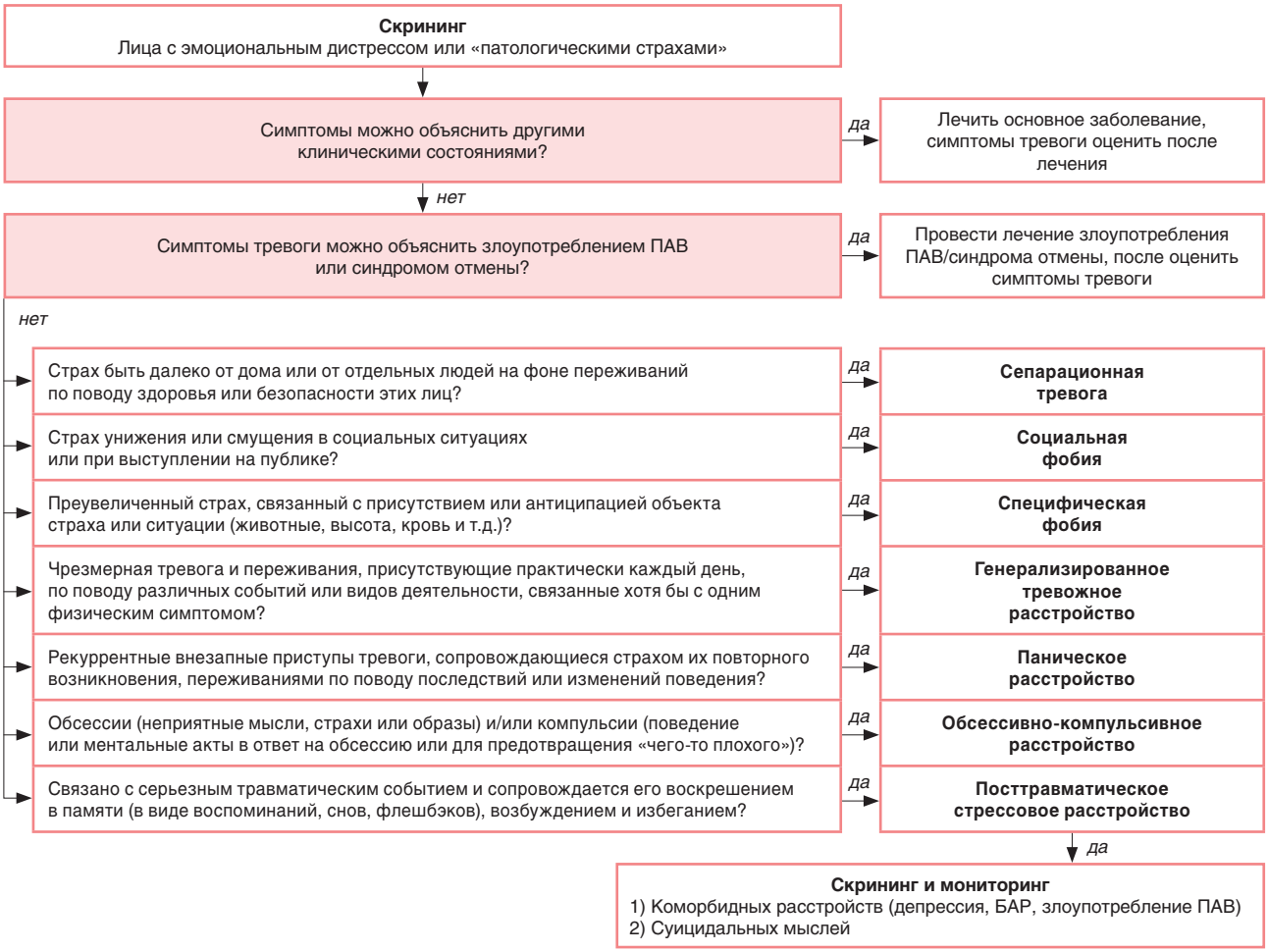

Рисунок. Алгоритм диагностики тревожных расстройств [10]

исследования с алпразоламом, лоразепамом и венлафаксином, а также один метаанализ. Благодаря этим испытаниям можно в полной мере оценить преимущества и недостатки прегабалина и определить нишу для его использования в клинической практике.

Обзор доступных РКИ позволяет сделать вывод, что большинство исследований, посвященных этой теме, проводились при участии пациентов с ГТР (8 работ). В первом испытании, проведенном Pande et al. (2003), приняли участие 276 пациентов, которых распределили для получения прегабалина (150 или 600 мг/сут), лоразепама (6 мг/сут) или плацебо. Эффективность лечения оценивали с помощью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A). Согласно полученным результатам, во всех группах активной терапии в сравнении с плацебо отмечалось достоверное снижение симптомов. У пациентов при применении прегабалина по 150 и 600 мг/сут и лоразепама уменьшение баллов по HAM-A составило 9,2, 10,3 и 12,0 соответственно за пять недель лечения, тогда как в группе плацебо – только 6,8. Наиболее частыми побочными эффектами в группах активной терапии были сонливость и головокружение. Тяжелых нежелательных явлений не обнаружили, как и синдрома отмены [16].

Feltner et al. (2003) подтвердили эти результаты на подобной выборке у 271 пациента с ГТР. Обследуемые получали 50 мг (n = 70) и 200 мг прегабалина (n = 66), 2 мг лоразепама (n = 68) или плацебо (n = 67). Основной конечной точкой были изменения по HAM-A, курс лечения составил четыре недели. Согласно полученным данным, достоверные улучшения в сравнении с плацебо обнаружились при использовании прегабалина в дозе 200 мг и лоразепама и составили 3,9 и 2,35 балла соответственно по шкале HAM-A. В целом терапия переносилась хорошо. В группе 200 мг прегабалина чаще отмечали сонливость и головокружение, однако эти побочные эффекты имели небольшую интенсивность и быстро проходили [17]. Под рукодством Feltner (2008) было проведено еще одно исследование, посвященное эффективности прегабалина уже в длительной перспективе. Вначале препарат назначили курсом восемь недель 624 амбулаторным пациентам с ГТР. Далее больных, у которых наблюдали клинический ответ, разделили на две группы с назначением прегабалина по 450 мг/сут или плацебо в течение 24 недель. Основной конечной точкой была частота рецидива ГТР. В целом по окончании этого периода в группе плацебо рецидив выявили у 65% пациентов, а в группе прегабалина – только у 42% [18].

В другом 4-недельном двойном слепом контролируемом плацебо клиническом испытании, проведенном Rickels et al. (2005), прегабалин сравнивали с алпразоламом. Важным моментом, рассматриваемым в этой работе, было сравнение эффективности прегабалина в различных дозах – 300, 450 и 600 мг/сут. После проведенного лечения отмечалось достоверное уменьшение среднего балла по шкале HAM-A, которое составило -12,2, -11,0 и -11,8 для

Таблица 2. Преимущества и недостатки анксиолитических препаратов [15]

Класс препаратов	Преимущества	Недостатки
СИОЗС	Хорошая переносимость, эффективны при коморбидной депрессии, низкий риск смерти при передозировке	Медленное наступление эффекта (4-12 недель), вначале лечения возможно ухудшение симптомов
Бензодиазепины	Быстрое наступление эффекта, хорошая переносимость	Седация, возобновление тревоги после отмены, риск зависимости
иМАО	Эффективны при коморбидной депрессии	Необходимость в специальной диете, риск гипертонических кризов
Антиконвульсанты	Быстрое наступление эффекта	Седация, эффективность при длительной терапии еще изучается
ТЦА	Эффективны при коморбидной депрессии	Кардиотоксичность, антихолинергические эффекты, риск передозировки

разных дозировок прегабалина соответственно и -10,9 для алпразолама. В группе плацебо снижение составило -8,4. Интересно, что прегабалин в дозах 300 и 600 мг в большей степени снижал соматические симптомы тревоги, чем прегабалин по 450 мг и алпразолам. Кроме того, прегабалин в дозе 300 мг продемонстрировал статистически достоверные преимущества по шкале глобального клинического улучшения в сравнении с плацебо и алпразоламом [19].

Еще одно исследование, в котором изучали эффективность прегабалина в зависимости от режима дозирования, провели Pohl et al. (2005). В ходе испытания авторы оценивали эффективность 2- и 3-кратного приема прегабалина в дозе 200 мг/сут в два приема, 400 мг/сут в два приема и 450 мг/сут в три приема. Достоверные различия с плацебо по шкале HAM-A после курса лечения отмечали во всех трех группах. Различий между разделением на два и три приема в отношении редукции баллов по HAM-A не обнаружено. Таким образом, авторы не подтвердили необходимость приема прегабалина три раза в сутки для лечения ГТР [20].

Группа ученых под руководством Montgomery провела два клинических испытания, посвященных прегабалину. В одном из них его эффективность сравнивали с венлафаксином, в другом оценивали оказываемый эффект у пожилых пациентов. Согласно результатам, авторы отметили более быстрое снижение тревоги в группе прегабалина по сравнению с пациентами, принимавшими венлафаксин. Так, достоверные улучшения по шкале HAM-A при приеме прегабалина наступили уже на первой неделе приема, а венлафаксина – только после двух недель терапии. Частота прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями при использовании венлафаксина, 400 и 600 мг/сут прегабалина и плацебо составила 20,4, 6,2, 13,6 и 9,9% соответственно [21].

В следующей работе авторы оценивали эффективность и безопасность прегабалина в дозах 150-600 мг/сут в лечении пожилых пациентов (≥ 65 лет) с ГТР. Кроме достоверного улучшения по HAM-A по сравнению с плацебо (-9,8 и -7,2 соответственно; p = 0,0052), были выявлены различия и по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D): -5,48 и -4,02 соответственно. Что касается нежелательных явлений, их частота в группах была схожей – 10,7% в группе прегабалина и 9,4% – плацебо [22].

Еще в одном исследовании, посвященном оценке эффективности прегабалина в сравнении с венлафаксином, были получены подобные результаты [23].

Как показывают результаты работ, максимальная редукция симптомов тревоги возникает при дозе прегабалина 450 мг/сут. Однако Boschen (2012) считает, что при соматической тревоге можно добиться большей эффективности при увеличение дозы до 600 мг/сут [24]. Краткая характеристика доступных РКИ представлена в таблице 3.

После проведения систематического обзора с метаанализом указанных РКИ Boschen (2011) заключил, что прегабалин эффективен для лечения ГТР. Общий размер эффекта (Hedges` g) составил 0,364, что соответствует среднему размеру эффекта, а отдельно для психического (эмоционального) и физического (соматического) компонентов тревоги – 0,349 и 0,239 соответственно [25].

Прегабалин и другие тревожные расстройства

Среди других тревожных расстройств, лечение которых с помощью прегабалина имеет серьезную доказательную базу, следует отметить социальную фобию. Впервые подобное исспытание провели Pande et al. (2004) при участии 135 пациентов, длительность наблюдения составила 10 недель. Исследователи оценивали два варианта дозирования прегабалина – 150 и 600 мг/сут. Контрольная группа принимала плацебо. Достоверная эффективность, оцениваемая по шкале социальной тревоги Либовитца (LSAS) и краткой шкале социальной фобии (BSPS), наблюдалась только в группе пациентов, которым назначили более высокую дозу препарата. Причем наибольшие различия с плацебо были отмечены по подшкалам шкалы LSAS – общего страха, избегания, социального страха и социального избегания. Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме прегабалина, как и в других РКИ, были сонливость и головокружение. Тяжелых побочных эффектов не зарегистрировано [26].

Подтверждение эффективности прегабалина у пациентов с социальной фобией получила исследовательская группа под руководством Greist (2011). В этом РКИ пациенты принимали прегабалин в дозе 450 мг/сут в течение 10 недель, после чего их распределили на две группы с дальнейшим приемом прегабалина или его заменой на плацебо с длительностью применения 26 недель. Полученные результаты были схожи с таковыми в предыдущей работе: отмечалось достоверное улучшение по шкале LSAS как по общему баллу, так и для отдельных подшкал. Кроме того, авторы использовали опросник страха Маркса (MFQ), согласно которому

Таблица 3. Исследования, посвященные оценке эффективности прегабалина у пациентов с ГТР

Исследование	n пациентов (длительность)	Группы	Конечные точки	Основные результаты
Pande et al. (2003)	276 (4 недели)	Прегабалин – 150 и 600 мг/сут Лоразепам – 6 мг/сут Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение для всех групп активной терапии (-9,2, -10,3, -12,0 балла) в сравнении с плацебо (-6,8 балла)
Feltner et al. (2003)	271 (4 недели)	Прегабалин – 50 и 200 мг/сут Лоразепам – 2 мг/сут Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение для всех групп в сравнении плацебо Частота побочных эффектов: прегабалин < лоразепам
Rickels et al. (2005)	454 (4 недели)	Прегабалин – 300, 450 и 600 мг/сут Алпразолам – 1,5 мг/сут Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение для всех групп (-12,2, -11,0, -11,8, -10,9 балла соответственно) в сравнении с плацебо (-8,4 балла) Прегабалин по 300 мг наиболее эффективен в лечении соматических симптомов
Pohl et al. (2005)	341 (6 недель)	Прегабалин – 200, 400 и 450 мг/сут Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение в сравнении с плацебо Отсутствие различий в эффективности между режимом приема 2 и 3 раза в сутки
Montgomery et al. (2006)	421 (6 недель)	Прегабалин – 400 и 600 мг/сут Венлафаксин – 75 мг/сут Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение при активной терапии в сравнении с плацебо Более быстрое начало действия у прегабалина в сравнении с венлафаксином
Montgomery et al. (2008)	273 (8 недель)	Прегабалин в гибких дозах (150-600 мг/сут) Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение в сравнении с плацебо Достоверное улучшение отдельно для эмоционального и соматического компонентов тревоги
Kasper et al. (2009)	374 (8 недель)	Прегабалин – 300-600 мг/сут Венлафаксин – 75-225 мг/сут Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение для прегабалина (-14,5 балла) в сравнении с плацебо (-11,7 балла), но недостоверное – для венлафаксина (-12,0 балла)

также регистрировали достоверное улучшение по подшкалам общей фобии и социальной фобии. При использовании прегабалина по сравнению с плацебо чаще наблюдались головокружение (11,3% в группе активной терапии и 4,1% – плацебо) и инфекционные заболевания (21,3 и 16,4% соответственно) [27].

Длительную эффективность прегабалина при ГТР, социальной фобии и паническом расстройстве оценивали Montgomery et al. (2013). В исследование было включено 528 пациентов, которые принимали препарат в гибких дозировках (150-600 мг/сут) на протяжении года. После терапии пациентов обследовали при помощи шкалы общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S). Согласно результатам, участников относили к тем, кто ответил (> 2 баллов) и не ответил на терапию (≤ 2 баллов). Дизайн исследования не предполагал наличия контрольной группы. При сравнении с исходной симптоматикой у пациентов отмечали достоверное улучшение. Наиболее частым нежелательным явлением на фоне терапии было головокружение – в 12,5% случаев. Сонливость, набор веса, головную боль и инсомнию регистрировали у 7,6, 5,5, 5,3 и 4,7% выборки соответственно [28].

В новом систематическом обзоре группа ученых из Польши во главе с Kawalec (2014) на основании результатов этих трех работ заключила, что прегабалин в дозах 450 и 600 мг/сут является эффективным и безопасным препаратом выбора для лечения социальной фобии. В частности, он может использоваться при непереносимости СИОЗС, а также в качестве дополнения при лечении СИОЗС или КПТ [29].

При других тревожных состояниях эффективность прегабалина изучалась не так детально, однако следует отдельно отметить те состояния, при которых его применение может быть целесообразно.

1. Передоперационная тревога. Ghai et al. (2012) получили хорошие результаты в контексте снижения тревоги по визуально-аналоговой шкале (VAS) и седации у пациентов, которым предстояло пройти операционное вмешательство [30].

2. Инсомния, вызванная тревогой. По данным, полученным у здоровых добровольцев, прегабалин способен изменять архитектонику сна, увеличивая долю восстановительного сна (3-я и 4-я фазы сна) [31, 32]. Кроме того, отмечалось увеличение общего времени сна и эффективности сна по Лидскому опроснику для оценки сна (LSEQ). В целом улучшение сна регистрировали во многих исследованиях у лиц с ГТР, фибромиалгией и нейропатической болью. По мнению ученых, этот эффект характерен для пациентов с повышенным уровнем тревоги [33].

3. Тревога у пациентов с депрессией. Согласно некоторым данным, прегабалин имеет определенные преимущества перед бензодиазепинами в качестве дополнительной терапии при депрессии у лиц с высоким уровнем тревоги. В частности, анксиолитический эффект при таком лечении наступает быстрее [34]. Помимо этого, препарат снижает интенсивность симптомов депрессии [35].

4. Тревога у пациентов с рядом других психических и соматических состояний. Прегабалин не только снижает интенсивность основного симптомокомплекса при фокальной эпилепсии, нейропатической боли и фибромиалгии,

Таблица 4. Исследования, посвященные оценке эффективности прегабалина при различных тревожных расстройствах

Исследование	Состояние	n пациентов (длительность)	Группы	Конечные точки	Основные результаты
Pande et al. (2004)	Социальная фобия	135 (10 недель)	Прегабалин – 150 и 600 мг/сут Плацебо	LSAS BSPS	Достоверная эффективность для прегабалина по 600 мг/сут (по обеим шкалам)
Greist et al. (2011)	Социальная фобия	153 (10 + 26 недель)	Прегабалин – 450 мг/сут Плацебо	LSAS MFQ	Достоверное улучшение в сравнении с плацебо
Montgomery et al. (2013)	ГТР, социальная фобия, паническое расстройство	528 (1 год)	Прегабалин – 150-600 мг/сут	CGI-S	Достоверное улучшение в сравнении с исходными значениями при хорошей переносимости
Ghai et al. (2012)	Передоперационная тревога	90 (прием до операционного вмешательства)	Прегабалин – 300 мг однократно Габапентин – 900 мг однократно Плацебо	VAS	Достоверное снижение тревоги, седация
Hindmarch et al. (2005)	Сон (здоровые добровольцы)	24 (3 суток)	Прегабалин – 150 мг/сут Алпразолам – 1 мг/сут Плацебо	Архитектоника сна LSEQ	Достоверное удлинение 3-й и 4-й фаз сна, общего времени сна и качества сна в группе прегабалина
Karaiskos et al. (2013)	Депрессия + ГТР	94 (12 недель)	Антидепрессанты или антидепрессанты + прегабалин по 225 мг/сут	HAM-D HAM-A	Достоверное снижение тревоги и симптомов депрессии в группе прегабалина

но и достоверно снижает тревогу и депрессию, которые часто сопровождают указанные состояния [36, 37]. Это делает прегабалин препаратом первой линии терапии для пациентов с этими заболеваниями, что подтверждается в ряде клинических руководств (табл. 4).

Место прегабалина в терапии тревожных расстройств

Высокое качество доказательной базы по анксиолитическим эффектам прегабалина нашло свое отображение в рекомендациях Европейского медицинского агентства (EMA). В своем докладе, опубликованном в 2010 г., на основании 22 РКИ EMA заключило, что препарат эффективен, и рекомендовала его к использованию не только при периферической нейропатической боли и эпилепсии, но и при ГТР. Причем авторы отметили, что прегабалин приводит к клиническому улучшению (редукция симптомов > 50%) у 52% пациентов с ГТР. Комитет по медицинским продуктам сделал вывод, что преимущества прегабалина значительно превосходят возможные риски [38].

Особое внимание привлекают рекомендации Всемирной федерации биологической психиатрии (WFBP). В 2012 г. рабочая группа WFBP по тревожным расстройствам, ОКР и ПТСР опубликовала новое руководство, в котором представила детальный обзор доказательной базы с соответствующими рекомендациями. Главной особенностью прегабалина, которая отличает его от другой стандартной терапии, является быстрое наступление анксиолитического эффекта в первые дни после начала лечения. По мнению авторов, имеющихся на сегодняшний день исследований достаточно, чтобы рекомендовать прегабалин в качестве терапии первой линии для ГТР, наряду с СИОЗС и СИОЗСН. Также назначение прегабалина можно рассмотреть в качестве анксиолитического средства и при других состояниях в случае, когда стандартные средства лечения неэффективны или не могут быть назначены, например, при нарушении функции печени, так как этот препарат имеет преимущественно почечный клиренс [39].

Британская ассоциация психофармакологии рекомендует использовать прегабалин в острой фазе терапии ГТР и социальной фобии, наряду с СИОЗС, ТЦА и бензодиазепинами (табл. 5) [40]. Следует отметить, что эти рекомендации были составлены в 2005 г., тогда как исследования, посвященные оценке эффективности прегабалина при длительном приеме, были опубликованы позже.

В новых рекомендациях Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) по терапии ГТР и панического расстройства, представленных в 2011 г., указывается, что лечение прегабалином является дорогостоящим [41]. Учитывая распространенную для передовых медицинских организаций практику в проведении анализа соотношения цена – эффективность для каждого препарата, авторы советуют отдавать предпочтение более дешевым аналогам, в данном случае СИОЗС и СИОЗСН, что позволяет снизить стоимость терапии. Прегабалин же рекомендуется использовать при неэффективности или непереносимости этих препаратов. Однако следует отметить, что стоимость лечения генерическим прегабалином, с доказанной биоэквивалентностью, горазда ниже, чем оригинальным. Это позволяет нивелировать ограничения, указываемые в рекомендациях NICE.

Согласно современным представлениям, лечение любого патологического состояния следует проводить по принципу индивидуальности и центрированности на пациенте. Соответственно, перед назначением терапии необходимо тщательно взвесить все ее преимущества и возможные риски с учетом каждого конкретного случая (включая коморбидные соматические заболевания, генез тревоги, успешность предыдущей терапии, повышенный риск для определенных состояний). Прегабалин обладает уникальным механизмом действия, отличающим его от

Таблица 5. Рекомендации Британской ассоциации психофармакологии [40]

	СИОЗС	ТЦА	Бензодиазепины	Препараты других групп/психотерапия
		ГТР		
Эффективность в острый период	Эсциталопрам Пароксетин Сертралин	Имипрамин	Алпразолам Диазепам	Прегабалин Венлафаксин Буспирон КПТ
Эффективность при длительном приеме	Эсциталопрам Пароксетин			Венлафаксин КПТ
Профилактика рецидива	Пароксетин Эсциталопрам			КПТ
		Социальная фобия		
Эффективность в острый период	Эсциталопрам Флуоксетин Флувоксамин Пароксетин Сертралин		Клоназепам Моклобемид Венлафаксин Габапентин	Прегабалин Оланзапин КПТ
Эффективность при длительном приеме	Эсциталопрам Флувоксамин Пароксетин Сертралин			КПТ Фенелзин Моклобемид Венлафаксин
Профилактика рецидива	Эсциталопрам Пароксетин Сертралин		Клоназепам	КПТ

других анксиолитиков при хорошей переносимости, что позволяет назначать его как в качестве основного лечения (ГТР, социальная фобия), так и в том случае, когда стандартные препараты не могут снять тревогу, привести к значимым клиническим улучшениям или плохо переносятся пациентом.

Литература

1. WHO. The World Health Report. – 2001. – 178 pp.
2. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // Eur Neuropsychopharmacol. – 2011. – P. 655-679.
3. Verhaak P.F.M., Schellevis F.G., Nuijen J. et al. Patients with a psychiatric disorder in general practice: Determinants of general practioners` psychological diagnosis // Gen Hosp Psychiatry. – 2006. – V. 28. – P. 125-132.
4. Ormel J., Koeter M.W.J., Vandenbrink W. et al. Recognition, management, and course of anxiety and depression in general practice // Arch Gen Psychiatry. – 1991. – V. 48. – P. 700-706.
5. Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K. et al. Generalized anxiety and depression in primary care: Prevalence, recognition, and management // J Clin Psychiatry. – 2002. – V. 63. – P. 24-34.
6. Calleo J., Stanley M.A., Greisinger A. et al. Generalized anxiety disorder in older medical patients: Diagnostic recognition, mental health management and service utilization // J Cllin Psychol Med Settings. – 2009. – V. 16. – P. 178-185.
7. Vermani M., Marcus M., Katzman M.A. Rates of detection of mood and anxiety disorders in primary care: A descriptive, cross-sectional study // Prim Care Companion CNS Disord. – 2011. – V. 13 (2).
8. Cape J., McCulloch Y. Patients` reasons for not presenting emotional problems in general practice consultations // Br J Gen Pract. – 1999. – V. 49. – P. 875-879.
9. Robbins J.M., Kirmayer L.J., Cathebras P. et al. Physician characteristics and the recognition of depression and anxiety in primary care // Med Care. – 1994. – V. 32. – P. 795-812.
10. Salum G.A., DeSousa D.A., Rosario M.C. et al. Pediatric anxiety disorders: from neuroscience to evidence-based clinical practice // Rev Bras Psiquiat. – 2013. – V. 35 (1).
11. Безшейко В.Г. Фармакологические интервенции для профилактики посттравматического стрессового расстройства // Український медичний часопис. – 2014. – С. 1-2; www.umj.com.ua.
12. Виничук С.М., Крылова В.Ю. Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии // Международный неврологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 18. – С. 9-15.
13. Федорова О.А. Синдром инициальной тревоги – практические рекомендации // Український медичний часопис. – 2013; www.umj.com.ua.
14. Хаустова Е.А., Безшейко В.Г. Современные представления о диагностике и терапии тревожных расстройств // Международный неврологический журнал. – 2012. – Т. 2, № 48. – С. 52-60.
15. Western Australian Psychotropic Drugs Committee. Anxiety Disorders Drug Treatment Guidelines, 2008; www.jpshealthnet.org.
16. Pande A.C., Crockatt J.G., Feltner D.E. et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial // Am J Psychiatry. – 2003. – V. 160. – P. 533-540.
17. Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder // J Clin Psychopharmacol. – 2003. – V. 23 (3). – P. 240-249.
18. Feltner D., Wittchen H.U., Kavoussi R. et al. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder // Int Clin Psychopharmacol. – 2008. – V. 23 (1). – P. 18-28.
19. Rickels K., Pollack M.H., Feltner D.E. et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // Arch Gen Psychiatry. – 2005. – V. 62 (9). – P. 1022-1030.
20. Pohl R.B., Feltner D.E., Fieve R.R., Pande A.C. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing // J Clin Psychopharmacol. – 2005. – V. 25 (2). – 151-158.
21. Montgomery S.A., Tobias K., Zornberg G.L. et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine // J Clin Psychiatry. – 2006. – V. 67 (5). – P. 771-782.
22. Montgomery S., Chatamra K., Pauer L. et al. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder // Br J Psychiatry. – 2008. – V. 193 (5). – P. 389-394.

Полный список литературы, включающий 42 пункта, находится в редакции.