МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ пацієнтів із генералізованим тривожним розладом: сучасна практика і перспективи

Генералізований тривожний розлад (ГТР) є поширеним психіатричним станом, пов'язаним зі значною інвалідизацією та великою кількістю супутніх захворювань. Для його лікування застосовують як фармакологічні, так і психологічні методи. Проте багато пацієнтів нині не реагують на терапію першої лінії, що спонукає до розробки нових анксіолітиків. До вашої уваги представлено огляд публікації H.A. Fagan і D.S. Baldwin «Pharmacological treatment of generalised anxiety disorder: current practice and future directions» видання *Expert Review of Neurotherapeutics* (2023; 6: 535–548), присвяченої обговоренню діагностики та епідеміології ГТР, ефективних медикаментозних методів лікування та їх переносимості, поточних узгоджених рекомендацій щодо терапії ГТР та низки інших актуальних питань.

Генералізований тривожний розлад (ГТР) — поширений психіатричний стан, який уперше був доданий як окремий тривожний розлад до 10-го видання Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) і є в оновлених версіях цих систем класифікації (DSM-5 і МКХ-11). Обидві системи класифікації описують подібний діапазон симптомів. Так, у DSM-5 ідеться про наявність надмірної тривожності та занепокоєння, яке важко контролювати. Серед додаткових супутніх симптомів — неспокій, м'язова напруга, труднощі з концентрацією, суб'єктивне відчуття «пустоти в голові», дратівливість і порушення сну.

У МКХ-11 наголошується на наявності загального відчуття страху (недетермінованої тривожності) або надмірного занепокоєння через негативні події, що стосуються різних аспектів повсякденного життя. Додаткові супутні симптоми — неспокій, м'язова напруга, гіперактивність симпатичної вегетативної нервової системи, труднощі з концентрацією, дратівливість і порушення сну. Згідно з вимогами обох систем, вказані симптоми мають бути наявними впродовж щонайменше шести (DSM-5) або кількох місяців (МКБ-11) і призводити до функціональних порушень певного ступеня.

Поширеність ГТР вивчали в низці епідеміологічних досліджень, здебільшого у США та країнах Європи. Так, за даними загальноамериканського національного дослідження NCS-R, річна й пожиттєва поширеність ГТР становила 2,9 і 6,2 % відповідно (Kessler et al., 2005). У систематичному огляді даних 12 європейських досліджень медіана річної поширеності ГТР становила 1,7 % (діапазон 0,2–4,3 %) (Wittchen et al., 2005). Дані перехресного дослідження, проведеного в 26 країнах із різним рівнем доходу, підтвердили аналогічні показники річної поширеності ГТР (1,8 %), хоча пожиттєва сягала 3,7 %. Власне, значні відмінності виявлено щодо річної поширеності ГТР у країнах із високим, середнім і низьким рівнями доходу: 2,3; 1,6 і 0,9 % відповідно (Ruscio et al., 2017). Глобальна поширеність тривожних розладів помітно зросла під час пандемії COVID-19. Зокрема, 2020 року було зафіксовано 76,2 млн додаткових випадків тривожних розладів, проте невідомо, яка саме частка припадала на ГТР (Santomauro et al., 2021).

Переважно у США та Західній Європі встановлено низку потенційних етіологічних чинників, пов'язаних із розвитком ГТР, як-от: наявність цього захворювання в анамнезі батьків, депресія чи будь-який психічний розлад, жіноча стать, особистісний ступінь «невротизму», стресові життєві події в дитинстві та обмежені економічні ресурси (Moreno-Peral et al., 2014). ГТР (порівняно з іншими психічними розладами) виникає відносно пізніше, зазвичай у ранньому дорослому або середньому віці; середній вік дебюту захворювання становить 32 роки, а в 25 % випадків — після 42 років (Solmi et al., 2022). Деякі дані свідчать про більш ранній вік початку захворювання в країнах із високим рівнем доходу (Ruscio et al., 2017). Тривалість ГТР є значною та пов'язана з більш раннім віком розвитку хвороби, нижчим рівнем освіти і доходу сім'ї та браком роботи (Ruscio et al., 2017).

Результати дослідження нейробіологічних основ ГТР, зокрема щодо ролі нейромедіаторів, завдяки вимірюванню

концентрації продуктів метаболічного розпаду продемонстрували, що порівняно зі здоровими особами контрольної групи в пацієнтів із ГТР збільшений сироватковий рівень метаболіту норадреналіну 3-метокси-4-гідроксифенілгіколу, а послаблена відповідь на лікування клонідином свідчить про підвищену чутливість α2-адренорецепторів (Munjack et al., 1990; Abelson et al., 1991).

Концентрація метаболіту серотоніну 5-гідроксиіндолоцтової кислоти в сечі позитивно корелює із симптомами соматичної тривоги у пацієнтів із ГТР (Garvey et al., 1995).

За даними нейровізуалізаційних досліджень, пацієнти з ГТР порівняно зі здоровими особами групи контролю мали структурні та функціональні відмінності: збільшення мигдалеподібного тіла та зменшення об'єму сірої речовини гіпокампа, посилення зв'язку між мигдалеподібним тілом і префронтальною корою головного мозку та посилення активації мигдалини у відповідь на загрозливі подразники (Schienle and Wabnegger, 2020).

До того ж більшість пацієнтів із ГТР мають коморбідні психіатричні захворювання, найчастіше великий депресивний розлад (ВДР) — у 52,6 % упродовж життя, специфічну фобію — у 25,6 %, соціальну фобію — у 26,1 % та розлад зловживання психоактивними речовинами (ПАР) — у 22,5 % випадків. Серед усіх фізичних і психічних захворювань тривожні розлади є шостою провідною причиною інвалідності в усьому світі (її рівень еквівалентний такому за ВДР). Як зазначають дослідники, ГТР пов'язаний зі зниженням якості життя та загального функціонування, зі збільшенням кількості днів непрацездатності. Наявність коморбідного ВДР у пацієнтів із ГТР також корелює з вищим рівнем інвалідності (Revicki et al., 2012; Baxter et al., 2013; Ruscio et al., 2017).

Сучасні варіанти фармакотерапії генералізованого тривожного розладу

H.A. Fagan і D.S. Baldwin (2023) проаналізували поточні дані щодо класів лікарських засобів, для яких накопичено доказову базу ефективності лікування пацієнтів із ГТР. Аналіз виконували на основі результатів окремих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та метааналізів даних таких досліджень.

Так, за систематичного огляду (2019) та мережевого метааналізу виявлено 89 РКД за участю дорослих амбулаторних пацієнтів із ГТР з основними результатами, які стосуються зміни показників шкали Гамільтона для оцінювання виразності тривоги (HAM-A) і переносимості (визначеної за часткою вибуття) (Slee et al., 2019). Дослідники проаналізували ефективність 22 препаратів, зокрема: селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) циталопраму, есциталопраму, флуоксетину, пароксетину й сертраліну; селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) дулоксетину і венлафаксину; трициклічних антидепресантів (ТЦА) іміпраміну, мапротиліну й опіпрамолу; серотонін-модулювальних антидепресантів агомелатину, міртазапіну, вілазодону та вортіоксетину; інгібітору зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну (ІЗЗНД) бупропіону; азапірону буспірону; габапентиноїду прегабаліну; антигістамінного засобу гідроксизину; протисудомного препарату тіагабіну; антипсихотика другого покоління кветіапіну; бензодіазепінів алпразоламу, бромазепаму, діазепаму і лоразепаму; піразолопіримідину оцинаплону.

Більшість препаратів були ефективнішими за плацебо, лише для ТЦА (тіагабіну, вілазодону й вортіоксетину) не виявлено різниці за показниками HAM-A. Найбільші відмінності цих показників проти плацебо встановлено для кветіапіну (3,60 бала), дулоксетину (3,13 бала), прегабаліну (2,79 бала), венлафаксину (2,69 бала) та есциталопраму (2,40 бала). Загальний показник за HAM-A коливався в межах 0–56 балів. Бракує чіткого консенсусу щодо того, яку різницю в балах HAM-A слід вважати «мінімальною клінічно важливою». Як відомо, більшість препаратів переносилися не гірше, ніж плацебо, за винятком бензодіазепінів, пароксетину, кветіапіну, тіагабіну та вілазодону. Останній асоціювався з найвищою кількістю вибулих із дослідження (відношення шансів [ВШ] проти плацебо 1,44). Доступні дані щодо багатьох препаратів були обмеженими та мали широкі довірчі інтервали, що погіршувало можливість визначати їхню переносимість порівняно з плацебо. Проте це не стосувалося дулоксетину, есциталопраму, прегабаліну, венлафаксину та вортіоксетину.

Наявні дані РКД щодо дорослих із ГТР підтверджують ефективність і переносимість дулоксетину, есциталопраму, прегабаліну та венлафаксину. Хоча для кветіапіну продемонстровано найвищу ефективність з усіх препаратів, він також найгірше переносився. Обмеженнями огляду автори вважають відносно коротку тривалість РКД (середній період спостереження 8 тижнів) і зосередження на частоті вибулих як проксі-результаті переносимості (без урахування побічних реакцій, які можуть виникнути без повного припинення лікування).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

Дані РКД підтверджують ефективність циталопраму, есциталопраму, флуоксетину, пароксетину та сертраліну порівняно з плацебо. СІЗЗС широко застосовують у психіатричній практиці як засіб фармакологічного лікування першої лінії за ВДР, панічного, соціального тривожного, посттравматичного стресового та обсесивно-компульсивного розладу (Baldwin et al., 2014; Cleare et al., 2015). Зокрема, СІЗЗС вибірково пригнічують транспортер серотоніну (SERT), підвищуючи позаклітинні концентрації серотоніну. Вони відносно безпечні в разі передозування та не потребують моніторингу, часто необхідного для інших психотропних препаратів. Поширені побічні ефекти СІЗЗС: порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, зміни в роботі кишківника), ймовірно, через стимуляцію 5-HT3-рецепторів; седація; сексуальна дисфункція (через постсинаптичну стимуляцію 5-HT2A-рецепторів); підвищений ризик кровотечі (результат порушення гемостазу, опосередкованого тромбоцитами) (Andrade et al., 2010; Carvalho et al., 2016; Rothmore, 2020).

Упродовж перших двох тижнів лікування можуть посилюватися симптоми тривоги. Циталопрам і есциталопрам також асоційовані з дозозалежним впливом на подовження інтервалу QT (Beach et al., 2018). Пароксетин чинить додаткову антихолінергічну дію (із відповідними побічними реакціями, чим можна пояснити вищі

показники вибуття з РКД) (Slee et al., 2019). Як і інші класи антидепресантів (АД), СІЗЗС пов'язані із симптомами припинення / відміни, більш поширеними і тяжчими за використання АД із коротшим періодом напіввиведення, як-от пароксетин (Harvey et al., 2014).

Селктивні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну

У психіатричній практиці широко застосовують два СІЗЗСН — венлафаксин і дулоксетин, які пригнічують як SERT, так і транспортер норадреналіну (NET), підвищуючи позаклітинні концентрації серотоніну та норадреналіну. Дані РКД підтверджують відносно добру ефективність обох препаратів і загальну хорошу їх переносимість (Slee et al., 2019). Профіль побічних ефектів обох препаратів загалом подібний до профілів СІЗЗС. Додаткові побічні ефекти (сухість у роті, підвищене потовиділення, затримка сечі, розмитість зору, закрепи) пов'язані з посиленням норадренергічної стимуляції. Обидва засоби також асоційовані з дозозалежним підвищенням артеріального тиску (особливо венлафаксин, який через відносно короткий період напіврозпаду зумовлює більш виразний синдром відміни) (Harvey and Slabbert, 2014; Carvalho et al., 2016).

Трициклічні антидепресанти

Є докази ефективності ТЦА за ВДР, інших тривожних розладів і обсесивно-компульсивного розладу, проте відносно мало даних на підтримку їх використання за ГТР. ТЦА діють переважно завдяки інгібуванню SERT і NET, підвищуючи позаклітинні концентрації серотоніну та норадреналіну, однак ступінь пригнічення цих транспортерів різниться за різних ТЦА. Багато ТЦА мають додатковий антагонізм щодо α1-адренорецепторів, 5-НТ2А-, 5-НТ2С-, Н1- і мускаринових ацетилхолінових рецепторів. У РКД із невеликим розміром вибірки не продемонстровано ефективності іміпраміну, мапротиліну та опіпрамолу (агоністу σ-рецепторів) (Slee et al., 2019).

Антидепресанти, що модулюють серотонін

Підтверджено ефективність застосування агомелатину (два РКД) і міртазапіну (десять РКД) у лікуванні ГТР (Slee et al., 2019). Агомелатин є агоністом рецепторів 1 і 2 мелатоніну, антагоністично діє на рецептори 5-НТ2С. Він відносно добре переноситься, серед побічних ефектів — нудота, запаморочення, седація (ймовірно, вторинний ефект через агонізм щодо мелатоніну), шлунково-кишкові розлади та зрідка аномальні показники функції печінки та гепатотоксичність (що потребує регулярного моніторингу функції печінки під час лікування) (Buoli et al., 2017).

Міртазапін є антагоністом кількох типів рецепторів (зокрема, α2-адренергічні, 5-НТ2-, 5-НТ3- і Н1-рецептори); його основними побічними ефектами є збільшення маси тіла та седація, яка менш виразна при застосуванні вищих доз (Croom et al., 2009). Даних щодо ефективності вілазодону та вортіоксетину не виявлено (Slee et al., 2019). Обидва пригнічують SERT із додатковим впливом на рецептори серотоніну (вілазодон — частковий агоніст 5-НТ1А-; вортіоксетин — повний агоніст 5-НТ1А-, частковий агоніст 5-НТ1В-, 5-НТ1D- і 5-НТ3-, антагоніст 5-НТ7-рецепторів) (Dawson and Watson, 2009; Sanchez et al., 2015).

Інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну

Єдиним ІЗЗНД, широко використовуваним у психіатричній практиці, є бупропіон (допоміжний засіб для відмови від куріння або терапії пацієнтів із резистентною до лікування депресією) (Cleare et al., 2015).

Бупропіон пригнічує як NET, так і транспортер дофаміну, збільшуючи позаклітинні концентрації обох нейромедіаторів. У двох невеликих РКД підтверджено ефективність бупропіону при ГТР (Slee et al., 2019). Основні несприятливі ефекти (сухість у роті, безсоння, підвищена тривожність, шлунково-кишкові розлади, пітливість, гіпертензія) загалом є наслідком посилення норадренергічної стимуляції. Вищі дози асоційовані зі зниженням судомного порогу (застосування пацієнтам з епілепсією протипоказано) і пригніченням апетиту (Dhillon et al., 2008).

Азапірони

Буспірон діє як анксіолітик через частковий агонізм щодо 5-НТ1А-рецепторів і має короткий період напіввиведення, що потребує багаторазового щоденного дозування. Відносно широко його застосовують у психіатричній практиці. Тандоспірон використовують у деяких країнах Азії (Huang et al., 2017; Slee et al., 2019). Серед побічних ефектів — нудота, запаморочення, головний біль, зрідка акатизія (Ortiz et al., 1987).

Габапентиноїди

Похідні γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) габапентин і прегабалін є високоспорідненими до α2δ-субодиниці потенціалзалежних кальцієвих каналів і порушують їхню функцію. Габапентиноїди широко застосовують у клінічній практиці завдяки їхньому аналгетичному, протисудомному та анксіолітичному ефектам. Власне, прегабалін сприяє збільшенню позаклітинного вмісту ГАМК і зниженню позаклітинної концентрації глутамату (Micó and Prieto, 2012). Декілька РКД підтвердили ефективність прегабаліну в лікуванні ГТР, він є єдиним препаратом, асоційованим зі зниженням кількості вибулих пацієнтів порівняно з групою приймання плацебо (ВШ 0,8) (Slee et al., 2019).

Як правило, прегабалін добре переноситься; поширеними побічними ефектами є сонливість, запаморочення, вертиго та збільшення ваги, причини яких недостатньо вивчені. Симптоми відміни є менш виразними, ніж при застосуванні бензодіазепінів (Frampton, 2014).

Останніми роками все більше дослідників вважають, що габапентиноїди можуть зумовлювати звикання з ризиком неправильного використання (Evoy et al., 2021; Baldwin and Masdrakis, 2022). Застосування прегабаліну для лікування пацієнтів з епілепсією у 5–8 % випадків асоціювалося з ейфорію, частіше при застосуванні вищих доз (≥ 450 мг/добу) (Zaccara et al., 2011).

Через почастішання перевищень дозування та використання альтернативних способів введення прегабалін і габапентин класифіковано як підконтрольні препарати в кількох країнах, зокрема у Великій Британії та США. Серед ризиків застосування прегабаліну без призначення лікаря наявність в анамнезі розладів, пов'язаних зі зловживанням ПАР, зокрема опіатами (Bonnet and Scherbaum, 2017). Наприклад, за використання габапентиноїдів без рецепту

підвищувався ризик суїцидальної поведінки, ненавмисного передозування, дорожньо-транспортних пригод і насильницьких злочинів (Molero et al., 2019).

Антигістамінні засоби

За даними двох РКД, гідроксизин ефективніший, ніж плацебо, при застосуванні у пацієнтів із ГТР упродовж 4 або 12 тижнів. Основним механізмом дії є зворотний агонізм щодо Н1-рецепторів; продемонстровано слабкий антагонізм щодо рецептора 5-НТ2А. Найпоширеніший несприятливий ефект — денна сонливість (через блокаду Н1-рецепторів) — переважно зникає на 10-й день лікування (Snowman and Snyder, 1990; Lader and Scotto, 1998; Llorca et al., 2002).

Антиконвульсанти

Тіагабін діє через селективне інгібування транспортера ГАМК (GAT-1), збільшуючи позаклітинні концентрації ГАМК. За даними п'яти РКД не отримано доказів на підтримку його ефективності порівняно із застосуванням плацебо (Meldrum and Chapman, 1999; Slee et al., 2019).

Антипсихотики

Продемонстровано найвищу ефективність препарату другого покоління кветіапіну (форма пролонгованого вивільнення, 50–300 мг/добу) в лікуванні ГТР, проте й показники відмови були значними (Slee et al., 2019). Кветіапіну притаманний широкий спектр антагонізму щодо Н1-, 5-НТ2А- і 5-НТ2С-рецепторів, α1- і α2-адренорецепторів, низька спорідненість до дофамінового рецептора D2 (Nemeroff et al., 2002). Його широко застосовують у психіатричній практиці (за шизофренії, біполярного афективного розладу [БАР], уніполярної депресії). Поширені побічні ефекти — седація (внаслідок блокади Н1-рецепторів), запаморочення (вторинний, у зв'язку з адренергічною блокадою) та збільшення ваги (вторинний, через блокаду Н1- і 5-НТ2С-рецепторів). На відміну від більшості інших антипсихотиків, кветіапін був рідко пов'язаний з екстрапірамідними побічними ефектами або гіперпролактинемією (Garver, 2000).

Жоден інший антипсихотик не вивчали як засіб монотерапії за ГТР, хоча інші антипсихотики (найбільше оланзапін) досліджували як стратегію аугментації.

Бензодіазепіни та небензодіазепінові засоби

Бензодіазепіни є одними з найстаріших анксіолітичних засобів, які широко застосовують у клінічній практиці. Нині доступний широкий спектр препаратів із різними фармакокінетичними властивостями. Серед поширених показань — регуляція сну, релаксація м'язів і лікування епілептичних нападів (Baldwin et al., 2013). Різноманітні ефекти зумовлені позитивною алостеричною модуляцією рецепторів ГАМК-А. Широке використання бензодіазепінів у західному світі в 1960-х і на початку 1970-х років помітно зменшилося з визнанням розвитку залежності та синдрому відміни, пов'язаних із цими агентами (López-Muñoz et al., 2012).

Результати РКД продемонстрували ефективність бензодіазепінів при ГТР порівняно з плацебо, проте частка вибуття пацієнтів у середньому була вищою в групах застосування бензодіазепінів (Slee et al., 2019). Препарати з відносно довгим періодом напіввиведення є кращими при лікуванні ГТР, оскільки немає потреби в багаторазовому щоденному дозуванні. Поширені побічні реакції на бензодіазепіни пов'язані з посиленням ГАМК-ергічної стимуляції, розвитком толерантності й залежності. Це когнітивні ефекти (седація, сонливість, уповільнення розумового розвитку) та психомоторні порушення (зокрема, під час керування автомобілем). Толерантність до бензодіазепінів може виникнути через протисудомну та седативну дію; однак менш зрозуміло, як це пов'язано з анксіолітичними ефектами (Baldwin et al., 2013).

Залежність від бензодіазепінів може виникати з асоційованим синдромом відміни, який зазвичай вирізняється фізичними та психологічними симптомами, пов'язаними з тривогою і порушеннями сприйняття (Soyka and Longo, 2017). Лікування бензодіазепінової залежності потребує переходу з комбінованої на монотерапію з поступовим зниженням дозування в поєднанні з психологічною підтримкою (Baldwin, 2022).

Небензодіазепінові снодійні («Z-препарати») є позитивними алостеричними модуляторами рецептора ГАМК-А, які належать до кількох різних хімічних класів. Деякі з них мають специфічну спорідненість до певних субодиниць цього рецептора. Небензодіазепіни широко застосовують як снодійні засоби, але здебільшого вони не ввійшли до психіатричної практики лікування тривожних розладів.

Сучасні рекомендації щодо лікування генералізованого тривожного розладу

Поточні консенсусні рекомендації, як-от настанови Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (WFSBP, 2022) та Британської асоціації психофармакології (BAP, 2014), узагальнюють наявні докази та запропоновані стратегії лікування ГТР. H.A. Fagan і D.S. Baldwin стисло підсумували рекомендації щодо початкового лікування, резистентності, місця психотерапії, лікування супутніх психічних захворювань, ведення пацієнтів специфічних груп, підтримувальної терапії.

Початкова фармакотерапія

За настановами WFSBP (2022), рекомендовано призначати СІЗЗС / СІЗЗСН як засоби першої лінії, якщо перевага віддається фармакотерапії. Через ризик зловживання прегабалін пропонується як препарат другої лінії. Бензодіазепіни рекомендовані лише як засоби лікування першої лінії, якщо СІЗЗС / СІЗЗСН не переносяться.

У настановах BAP (2014) СІЗЗС рекомендовано як засоби фармакотерапії першої лінії, причому і СІЗЗСН, і прегабалін — як альтернативні варіанти першої лінії, якщо СІЗЗС не переносяться.

Для лікування першої лінії рекомендовано пробний курс тривалістю щонайменше 12 тижнів. Проте брак будь-яких ознак відповіді впродовж перших чотирьох тижнів є прогностичною ознакою неефективності лікування багатьма препаратами першої лінії (Baldwin et al., 2014). Нині бракує переконливих доказів того, що збільшення дозування СІЗЗС / СІЗЗСН підвищує відповідь на лікування (Baldwin et al., 2011). Хоча описано, що прегабалін ефективніший у вищих дозах (Bech, 2007).

Резистентність до початкової фармакотерапії

За оцінками, загалом брак відповіді / ремісії за початкової фармакотерапії, виникає в 40–50 % випадків лікування тривожних розладів (Roy-Byrne, 2015). Поняття «резистентність до лікування» широко використовують в обговоренні психіатричних захворювань, зокрема шизофренії та ВДР, для яких воно чітко визначене (Howes et al., 2022).

У фаховій літературі резистентність до лікування тривожних розладів визначається неоднозначно і зазвичай стосується неефективності одного фармакологічного препарату першої лінії.

W.A. Bokma et al. (2019) у систематичному огляді запропонували встановлювати резистентність до лікування за тривожних розладів як неефективність принаймні однієї спроби фармако- та психотерапії першої лінії за достатньої тривалості (≥ 8 тижнів).

Відповідно до потенційних причин резистентність до лікування за тривожних розладів поділяють на справжню та псевдо-резистентність. Причини «псевдорезистентності»: приймання неефективних фармакологічних препаратів або ефективних за неадекватних дозувань / тривалості лікування та найчастіше недостатня прихильність до лікування. «Справжня резистентність» може бути наслідком вживання ПАР (як-от алкоголь або кофеїн), депривації сну, недостовірного початкового діагнозу ГТР та/або недіагностованих супутніх психічних або зрідка соматичних захворювань (наприклад, гіпертиреозу) (Roy-Byrne, 2015).

Початкова резистентність до лікування має бути сигналом до подальшого оцінювання стану пацієнта та розгляду потенційних питань щодо його коригування.

За браком відповіді на початкове лікування пропонується перехід на інший СІЗЗС / СІЗЗСН, прегабалін, агомелатин, вілазодон, буспірон, іміпрамін, гідроксизин, кветіапін і тразодон. Бензодіазепіни (алпразолам, бромазепам, діазепам і лоразепам) рекомендовані в разі неефективності початкового лікування за умови, що в анамнезі пацієнта немає розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин (Baldwin 2014; Bandelow et al., 2023). Також розглядається застосування комбінованої фармакотерапії з конкретними рекомендаціями щодо додавання оланзапіну до терапії флуоксетином або прегабаліну — до СІЗЗС / СІЗЗСН (Pollack et al., 2006; Rickels et al., 2012).

Роль психологічної терапії

У лікуванні ГТР також досліджували кілька форм психотерапії, зокрема когнітивно-поведінкову терапію (КПТ) (індивідуальна, групова або через інтернет), прикладну релаксацію, психодинамічну психотерапію та психотерапію на основі усвідомленості (майндфулнес). Власне, КПТ є найкраще дослідженою, її ефективність доведено порівняно з рештою методів, застосовуваних за ГТР (але не з психологічним плацебо) (Chen et al., 2019; Newman et al., 2022).

Зокрема, КПТ рекомендовано застосовувати як засіб лікування першої лінії (Baldwin et al., 2014; Bandelow et al., 2023). Проте в РКД рідко порівнювали фармако- та психотерапію, а дані мережевого метааналізу з таким порівнянням підтвердили кращий ефект медикаментозного лікування (Chen et al., 2019).

Ведення пацієнтів із психіатричними коморбідностями

Оскільки більшість пацієнтів із ГТР мають супутні психіатричні захворювання (як-от ВДР, додатковий тривожний розлад або розлад зловживання ПАР), одночасне лікування цих захворювань в ідеалі має відбуватися разом із лікуванням ГТР (Baldwin et al., 2014). Воно має залежати від характеру та тяжкості супутнього захворювання, може охоплювати фармакотерапію. Низка препаратів, як-от СІЗЗС / СІЗЗСН, ефективні за ВДР та інших тривожних розладів, тому вибір єдиного дієвого фармакологічного лікування ГТР і супутньої психіатричної патології є розумною стратегією. У пацієнтів із діагнозом БАР або підозрою на нього слід враховувати ризик розвитку манії / гіпоманії (ризик захворювання на тривожний розлад протягом життя у цій популяції сягає 60 %) (Ross and McLean, 2006).

Крім того, у пацієнтів із супутніми розладами зловживання ПАР слід брати до уваги ризики взаємодії препаратів (седативних агентів, як-от бензодіазепіни) і застосування таких засобів, як прегабалін.

Лікування пацієнток із ГТР під час вагітності та в післяпологовому періоді

Нині бракує даних епідеміологічних досліджень щодо ГТР під час вагітності та в післяпологовому періоді; деякі з них свідчать про підвищену поширеність розладу в післяпологовий період (Ross and McLean, 2006). Рішення про початок / продовження фармакотерапії ГТР упродовж згаданого періоду слід приймати, зважаючи на співвідношення ризиків потенційної шкоди для ненародженої дитини / немовляти, якого годують грудьми, і нелікованого ГТР. Застосування під час вагітності рекомендованих СІЗЗС (як засобів першої лінії) пов'язане з невеликим зменшенням гестаційного віку на момент пологів і ваги при народженні та підвищеним ризиком післяпологової кровотечі.

До того ж є підвищений ризик серцевих вад і стійкої легеневої гіпертензії новонароджених, особливо при застосуванні пароксетину. СІЗЗС також пов'язані з короткочасним неонатальним синдромом (дратівливістю, збудженням, блюванням, проблемами з годуванням і сном). Як відомо, СІЗЗС проникають у грудне молоко; найнижчий рівень експозиції є при застосуванні сертраліну та пароксетину. Через вищий ризик розвитку симптомів відміни для пароксетину (як СІЗЗС вибору) пацієнткам-годувальницям рекомендований сертралін (McAllister-Williams et al., 2017).

Вибравши психотерапію як засіб лікування першої лінії, можливо уникнути цих потенційних ризиків для ненародженої дитини / немовляти, якого годують грудьми.

Лікування літніх осіб із ГТР

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ГТР серед осіб похилого віку становить 1,3–3,7 %, що загалом відповідає поширеності в загальній популяції (Bryant et al., 2008). В окремих РКД продемонстровано ефективність циталопраму, прегабаліну та кветіапіну (Lenze et al., 2005; Montgomery et al., 2008; Mezhebovsky et al., 2013).

Так, за поточними настановами, слід використовувати ці препарати незалежно від віку, зважаючи при цьому на підвищену чутливість до побічних реакцій у літніх пацієнтів (Baldwin et al., 2014; Bandelow et al., 2023). Особливо важливим є підвищений ризик розвитку

синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH) і подовження інтервалу QT, підвищена чутливість до екстрапірамідних симптомів і ортостатичної гіпотензії (наслідки — запаморочення й падіння). Зокрема, дані кількох РКД підтвердили ефективність КПТ у літніх осіб із ГТР порівняно з контрольною групою списку очікування (Hall et al., 2016).

Лікування дітей і підлітків із ГТР

За даними перехресного дослідження, серед дітей віком 5–16 років у Великій Британії 0,7 % страждали на ГТР (Green, 2005). Серед пацієнтів цієї групи із ГТР особливо поширені коморбідні тривожні розлади (Gale and Millichamp, 2016). Як зазначають дослідники, загалом перевагу надавали психологічним методам лікування. У кількох РКД підтверджено ефективність СІЗЗС для осіб цієї групи, а згідно з поточними настановами рекомендовано застосовувати СІЗЗС як засоби першої лінії (Baldwin et al., 2014; Bandelow et al., 2023; Strawn et al., 2018).

Підтримувальна терапія

Більшість РКД за участю дітей і підлітків із ГТР були відносно нетривалими (близько 8 тижнів). Ефективність і необхідність тривалої фармакотерапії, на думку H.A. Fagan і D.S. Baldwin, можна оцінити за даними досліджень, контрольованих плацебо, які присвячені запобіганню рецидивам. Систематичний огляд (2017) та метааналіз ризику рецидиву після припинення приймання АД за тривожних розладів виявили шість досліджень із вивчення ефективності пароксетину, есциталопраму, дулоксетину, венлафаксину, агомелатину та вортіоксетину за ГТР (Stocchi et al., 2003; Allgulander et al., 2006; Davidson et al., 2008; Rickels et al., 2010; Stein et al., 2012; Baldwin et al., 2012; Batelaan et al., 2017). Дані подальших досліджень (тривалістю 16–72 тижні) щодо профілактики рецидивів підтвердили зниження їх частоти у пацієнтів, які продовжували приймати прегабалін або кветіапін пролонгованого вивільнення (Feltner et al., 2008; Katzman et al., 2011). За поточними настановами, фармакологічне лікування після рецидиву слід продовжувати впродовж щонайменше кількох (або ≥ 6) місяців (Baldwin et al., 2014; Bandelow et al., 2023).

Перспективи щодо фармакотерапії генералізованого тривожного розладу

Фармакотерапія ГТР передбачає модуляцію систем нейромедіаторів серотоніну або ГАМК як основу для найефективнішого лікування. Анксіолітичні форми серотонінергічної модуляції включають інгібування SERT, частковий агонізм щодо рецептора 5-HT1A або антагонізм щодо рецепторів 5-HT2 / 5-HT3. Додаткова норадренергічна модуляція через інгібування NET або антагонізм α-адренорецепторів збільшує ефективність серотонінергічних агентів, проте обмежені клінічні дані свідчать про анксіолітичний ефект «чистих» норадренергічних модулювальних агентів. Анксіолітичні форми ГАМК-ергічної модуляції передбачають підвищення афінності ГАМК-А-рецепторів до ГАМК (бензодіазепіни), або опосередковане посилення передачі ГАМК через порушення потенціалзалежних кальцієвих каналів (при цьому зменшення глутаматергічної нейротрансмісії).

Роль модуляції нейромедіаторних систем мелатоніну (агомелатин), гістаміну (гідроксизин) і дофаміну (кветіапін) менш зрозуміла, оскільки ці препарати мають додаткові серотонінергічні ефекти. За даними, отриманими на основі тваринних моделей тривожних розладів, молекулярно-генетичних і доклінічних досліджень за участю добровольців, окрім зазначених нейромедіаторів, до нейробіології ГТР та інших тривожних розладів залучені агенти кількох додаткових нейромедіаторних систем. Це глутамат і різні нейропептиди, зокрема нейропептид Y (NPY), тахікініни, кортикотропін-рилізинг-фактор (CRF), окситоцин, орексин і ендоканабіноїди (Martin et al., 2009; Garakani et al., 2020).

Імунна система та прозапальні механізми також задіяні у патофізіологічному процесі тривожних розладів, зокрема ГТР (Michopoulos et al., 2017).

На основі альтернативної серотонінергічної або ГАМК-ергічної модуляції із залученням глутамату або нейропептидів, а також компонентів імунної системи, здійснюється пошук і розроблення нових анксіолітиків:

- Серотонінергічні засоби — азапірони гепірон і тандоспірон; психоделіки псилоцибін і діетиламід лізергінової кислоти.
- ГАМК-ергічні агенти — позитивні алостеричні модулятори α2/α3-ГАМК-А-рецепторів TPA023, AZD7325, PF-06372865 (CVL-865).
- Глутаматергічні засоби — кетамін / ескетамін, агент LY544344 (проліки для селективного агоніста mGluR2/3).
- Нейропептиди — нейропептид Y, модулятори тахікініну (рецептор нейрокініну 1), антагоніст рецептора CRF 1 пексацерфонт, окситоцин, антагоністи рецепторів орексину, синтетичний канабіноїд набілон.
- Імунологічні методи — ад'ювантне лікування симвастатином.

Висновки

Підсумовуючи, H.A. Fagan і D.S. Baldwin наголосили, що ГТР є поширеним психіатричним захворюванням, пов'язаним зі значною інвалідизацією та великою кількістю супутніх захворювань. Дані РКД і метааналізу підтверджують ефективність різних методів фармакотерапії у дорослих пацієнтів, зокрема застосування СІЗЗС, СІЗЗСН, агомелатину, міртазапіну, бупропіону, буспірону, прегабаліну, гідроксизину, кветіапіну та бензодіазепінів. Проте кветіапін, бензодіазепіни та пароксетин переносяться гірше, ніж плацебо (на основі показника вибуття з дослідження). Згідно з поточними настановами щодо лікування ГТР загалом підтримується застосування СІЗЗС як засобів фармакотерапії першої лінії, а за їх неефективності / непереносимості — СІЗЗСН і прегабаліну.

Нині вивчається широкий спектр різних нейромедіаторів і гормональних систем як потенційних мішеней для нових анксіолітиків, зокрема, триває розроблення і дослідження ефективності нових анксіолітиків, як-от модуляторів серотонінергічної, ГАМК-ергічної та глутаматергічної систем нейромедіаторів, кількох нейропептидних систем та імунної системи.

Підготувала ***Наталія Купко***

> 225 мг на добу

ДОФАМІН
DA

НОРАДРЕНАЛІН
NA

> 150 мг на добу

ВЕЛАКСИН®

Венлафаксин XR

СЕРОТОНІН
5-HT

< 150 мг на добу

Подвійний антидепресивний ефект[1]

Пролонгована форма — 1 капсула на добу[2]

Більш ефективний ніж СІОЗС
при лікуванні депресії[3]

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol12, Suppl 1:20-29 (2000). 2. Інструкція для медичного застосування препарату Велаксин. 3. Bauer M, Tharmanathan P al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172-85.

Показання. Лікування великих депресивних епізодів; профілактика великих депресивних епізодів; генералізовані тривожні розлади (ГТР); соціальні тривожні розлади. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Супутнє застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. **Побічні реакції.** Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. Р.П. № UA/3580/02/01–03. **Виробник:** Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

EGIS