

# ФАРМАКОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ пацієнтів із панічним розладом

Панічний розлад є деструктивним станом, який характеризується раптовими епізодами сильного страху або тривоги, зумовлює значні обмеження життєдіяльності й часто поєднується із залежністю від психоактивних речовин та великим депресивним розладом. У статті G. Guaiana і S.J.C. Davies «Pharmacological management of panic disorder» видання *BJPsych Advances* (2025; doi:10.1192/bja.2025.10117) розглянуто можливості фармакотерапії осіб із панічним розладом, проаналізовано профілі різних препаратів за показниками ефективності, переносимості й безпеки, а також визначено рівні доказовості та лінії рекомендацій щодо вибору лікування. Пропонуємо до вашої уваги огляд цієї публікації.

**П**анічна атака — це раптовий епізод інтенсивного страху або тривоги, який сягає піку протягом декількох хвилин. Частими симптомами є прискорене серцебиття, біль у грудях, пітливість, тремор, запаморочення, припливи крові, диспепсія, переднепритомний стан і задишка. Можуть спостерігатися когнітивні прояви, зокрема страх зомліти, «збожеволіти» або померти, а також ознаки дереалізації — відчуття, що навколишній світ є нереальним (APA, 2022). Уперше діагноз «панічний розлад» (ПР) було внесено до Діагностичного й статистичного посібника із психічних розладів 3-го перегляду (DSM–III, 1980) на основі результатів досліджень ефективності імipраміну в лікуванні пацієнтів із панічними атаками (Klein, 1964). Сучасна діагностика вказаного стану спирається на критерій частоти спонтанних нападів і виключення впливу соматичних чинників або речовин (APA, 2022).

Поширеність ПР становить 1–4 % у загальній популяції та близько 10 % серед пацієнтів первинної ланки медичної допомоги, із вищою частотою серед жінок й осіб, які раніше перебували у шлюбі (Kessler et al., 2012; Sheikh et al., 2002). Нині загальноновизнаною є думка про багатофакторну біологічну природу даного розладу, що включає нейрохімічний дисбаланс, генетичну схильність, респіраторні та метаболічні дисфункції, гормональні впливи і нейроанатомічні аномалії (Kyriakoulis, Kyrios, 2023). До 25 % осіб із ПР страждають на агорафобію — виразний страх/тривогу щодо користування громадським транспортом, стояння в черзі, перебування на відкритих просторах або в натовпі, а також поза помешканням на самоті; страх ситуацій, де втеча та отримання допомоги ускладнені, що поглиблює тяжкість стану і погіршує результати лікування (Greene et al., 2016; Rosebrock et al., 2022). Згідно із DSM 5-го переглянутого видання (DSM-5-TR, 2022), ПР та агорафобія є окремими діагнозами (APA, 2022). Серед факторів ризику розвитку агорафобії при ПР — жіноча стать, інтенсивне

запаморочення під час панічних атак, наявність певних когнітивних чинників; особливості, притаманні пасивному розладу особистості та соціально-тривожному розладу (APA, 2022).

ПР часто поєднується з іншими психічними станами, як-от залежність від психоактивних речовин, наявність великого депресивного, біполярного афективного, генералізованого тривожного розладу та соціальної/специфічної фобії. Супутні психічні захворювання протягом життя спостерігаються у 80 % осіб із ПР, при цьому рівень довічної коморбідності є особливо високим для інших тривожних розладів (63,1 %) та порушень настрою (53,7 %) (de Jonge et al., 2016).

G. Guaiana і S.J.C. Davies (2025) оцінили можливості фармакологічної терапії відповідно до результатів мережевого метааналізу щодо ефективності антидепресантів та бензодіазепінів (Guaiana et al., 2023); також вони зіставили отримані висновки із рекомендаціями шістьох чинних національних та міжнародних клінічних настанов.

## Методи лікування

Терапевтичні заходи при ПР передбачають поєднання психологічних і медикаментозних підходів (Ziffra, 2021). Основними фармакологічними засобами вважаються антидепресанти (АД) і бензодіазепіни (БДЗ). Також досліджувалися можливості застосування азапіронів, габапентиніодів, атипичних антипсихотиків, антиконвульсантів, β-адреноблокаторів та інозитолу (Rossano et al., 2023). Огляд G. Guaiana та S.J.C. Davies (2025) зосереджений на аналізі двох основних класів лікарських засобів — АД і БДЗ.

## Антидепресанти

Історично для лікування пацієнтів із ПР використовували АД перших поколінь, зокрема оригінальні необоротні інгібітори моноаміноксидази (іМАО), як-от фенелзин, і трициклічні АД (ТЦА) — імipрамін, кломіпрамін

і дезипраміну (Bruce et al., 2003). Однак дія цих ліків часто пов'язана із розвитком небажаних реакцій та іншими властивостями, які ускладнюють щоденне використання. Наприклад, терапія іМАО потребує дієтичних обмежень для запобігання гіпертензивним кризам, натомість антихолінергічні та аритмогенні ефекти ТЦА знижують переносимість, а більшість із них можуть виявляти небезпечну токсичність у разі передозування (Schatzberg, Nemeroff, 2024). Застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) забезпечує аналогічну дієвість за значно кращої безпеки, хоча є припущення про певну переоцінку їхньої реальної переваги над АД попередніх поколінь (Bakker et al., 2002; Otto et al., 2000).

### Бензодіазепіни

БДЗ ефективні для короткострокової терапії пацієнтів із тривожними розладами, але їхня ефективність в монотерапії при коморбідній депресії є недостатньою (Ballenger et al., 1998). Попри ризики розвитку залежності та синдрому відміни, вони залишаються поширеним варіантом лікування (Schatzberg, Nemeroff, 2024; Bruce et al., 2003). Через імовірність розвитку толерантності та ефекту рикошету стандартне обмеження максимального терміну призначення БДЗ становить чотири тижні (Marks et al., 1993). Проте тривале приймання можливе як резервна стратегія (Baldwin et al., 2013).

Хоча щодо рівня реальної адикції тривають дискусії, доведено зростання ризику падінь і переломів на тлі застосування БДЗ протягом року (Rosenqvist et al., 2024; Davies et al., 2022). Рішення про терапію БДЗ має бути персоналізованим, з особливою увагою до віку пацієнта, наявності синдрому старечої астенії, або немічності (frailty), та проявів зловживання психоактивними речовинами в анамнезі (Guaiana, Davies, 2025).

### Відповідь на плацебо

Ефект плацебо відіграє критичну роль у терапії ПР. Метааналізом M. Ahmadzad-Asl et al. (2022) визначено середній розмір ефекту плацебо на рівні 0,57, при цьому показник був вищим за шкалами клінічного оцінювання, ніж за самозвітами пацієнтів, і мав тенденцію до зростання з часом. Хоча відповідь на плацебо при ПР є значною, вона дещо поступається аналогічним показникам при великому депресивному та генералізованому тривожному розладі (Bschor et al., 2024). Зважаючи на це, виразність плацебо-відповіді потребує обов'язкового врахування контекстуальних факторів як у клінічній практиці, так і при розробці дизайну нових досліджень (Guaiana, Davies, 2025).

## Механізм дії антидепресантів та бензодіазепінів

### Антидепресанти: моноамінергічна система

Більшість препаратів підвищують синаптичну доступність нейромедіаторів. СІЗЗС інгібують зворотне захоплення серотоніну (5-НТ), компенсуючи знижену експресію рецепторів 5-НТ<sub>1A</sub> при ПР (Artigas et al., 2002). Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН) і більшість ТЦА блокують

захоплення як серотоніну, так і норадреналіну. Препарати іМАО інактивують фермент моноаміноксидазу необоротно (фенелзін) або оборотно (моклобемід та брופаромін), підвищуючи доступність моноамінів (Schatzberg, Nemeroff, 2024). Деякі АД впливають на серотонінову та норадреналінову системи альтернативними шляхами: наприклад, міртазапін є прямим блокатормом α<sub>2</sub>-адренорецепторів.

### Бензодіазепіни: ГАМК-ергічна система

На відміну від АД, БДЗ впливають на головну гальмівну систему мозку. Вони є позитивними алостеричними модуляторами іонотропних рецепторів, які взаємодіють із γ-аміномасляною кислотою (ГАМК), — ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів (Baldwin et al., 2013). Активація цього рецепторного комплексу посилює проникність хлоридних каналів, забезпечуючи гіперполяризацію нейронів, що знижує рівень збудження, нівелюючи дефіцит ГАМК-системи, притаманний нейрометаболічному профілю при ПР (Schatzberg, Nemeroff, 2024).

Попри різні первинні мішені (моноаміни та ГАМК), описані нейрохімічні шляхи, ймовірно, конвергують, що зумовлює терапевтичну ефективність обох груп препаратів у пацієнтів, які страждають на ПР (Guaiana, Davies, 2025).

## Узагальнення результатів метааналізу

Найактуальнішим узагальненням даних фармако-терапії пацієнтів із ПР є мережевий метааналіз кокрівського огляду (Guaiana et al., 2023). Було проаналізовано результати 70 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) (n = 12703). Вивчали такі класи препаратів: СІЗЗС, СІЗЗСН, ТЦА, іМАО та БДЗ.

Ключові показники (кінцеві результати) оцінювання:

- терапевтична відповідь (значне поліпшення стану порівняно із вихідним рівнем);
- ремісія (повне зникнення симптомів);
- зниження симптоматики (зміна бальних показників за специфічними шкалами оцінювання паніки та частоти панічних атак);
- виразність проявів агорафобії (вплив препаратів на відповідні супутні симптоми);
- переносимість, оцінювана за частотою припинення участі в дослідженні (drop-out rate).

Науковці здійснили комплексне ранжування як окремих препаратів, так і цілих класів, з особливим фокусом на балансі між клінічною відповіддю та переносимістю.

### Класи лікарських засобів

При оцінюванні ефективності на основі показників терапевтичної відповіді G. Guaiana et al. (2023) було встановлено, що всі класи досліджених лікарських засобів (СІЗЗС, СІЗЗСН, ТЦА, іМАО, БДЗ) ефективніші за плацебо, а відмінності між класами є мінімальними. БДЗ посіли перше місце (найнижчий ризик відсутності відповіді), натомість єдиний представник СІЗЗСН — останнє. Розбіжності між класами були мінімальними та статистично незначущими через широкі довірчі інтервали (Guaiana, Davies, 2025).

Найкращу переносимість було продемонстровано для БДЗ. Це єдиний клас препаратів, за приймання яких рівень відсіву учасників був значно нижчим, ніж у групі плацебо. У прямих зіставленнях БДЗ статистично перевершили за цим показником СІЗЗС, ІЗЗСН та ТЦА (Guaiana et al., 2023).

### Окремі препарати

До мережевого метааналізу було включено СІЗЗС циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін, СІЗЗСН венлафаксин, ТЦА кломіпрамін, дезипрамін, іміпрамін, іМАО брофаромін, моклобемід, фенелзин і БДЗ адиназолам, алпразолам, клоназепам, діазепам, етизолам, лоразепам.

*Терапевтична відповідь.* Найкращі показники було продемонстровано для пароксетину й флуоксетину (СІЗЗС), кломіпраміну (ТЦА), а також діазепаму, алпразоламу й клоназепаму (БДЗ). Серед іМАО лідерів не відзначалося. Важливо враховувати, що частина даних має низьку точність через широкі довірчі інтервали (Guaiana et al., 2023).

*Ремісія.* Найвищі показники ремісії серед СІЗЗС забезпечували флуоксетин, флувоксамін та пароксетин. Іміпрамін був найефективнішим серед ТЦА. З-поміж БДЗ вищими показниками ремісії відзначалися алпразолам, клоназепам і діазепам.

*Зниження показників за шкалами оцінювання паніки.* Флувоксамін та пароксетин виявилися найдієвішими серед СІЗЗС, хоча розміри ефекту були незначними. Кломіпрамін та іміпрамін мали найвищі рейтинги серед ТЦА. Брофаромін був найефективнішим серед іМАО, а з-поміж БДЗ — клоназепам.

*Частота панічних атак.* Серед СІЗЗС зниженню частоти атак сприяли флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін (із малим розміром ефекту). Іміпрамін та дезипрамін були найефективнішими ТЦА. Серед БДЗ найвищі показники ефективності були отримані для клоназепаму та алпразоламу.

*Агорафобія.* Найвиразнішого ефекту було досягнуто за приймання циталопраму, есциталопраму, кломіпраміну й діазепаму.

*Переносимість.* Найбільш прийнятними за переносимістю СІЗЗС були сертралін та пароксетин. Іміпрамін посів перше місце з-поміж ТЦА. Серед БДЗ найкращі профілі переносимості мали алпразолам та діазепам.

### Якість доказів

Хоча основу аналізу склали дані подвійних сліпих РКД («золотий стандарт»), якість результатів була неоднорідною. Маломасштабні дослідження виявилися менш стійкими до статистичних відхилень, а гетерогенність діагностичних критеріїв і методів оцінювання зумовила суперечливість даних.

Що стосується ризиків систематичних похибок, G. Guaiana і S.J.C. Davies (2025) виявили декілька критичних факторів, що здатні викривляти результати. Це були порушення процедури засліплення та високий рівень вибуття учасників (drop-out), а також упередженість публікацій — схильність оприлюднювати переважно позитивні результати, що може призводити

до штучного завищення показників ефективності лікарських засобів.

Розглядаючи клінічну валідність, автори зазначають, що клінічна екстраполяція висновків обмежена через нерепрезентативність вибірок та значну варіативність втручань (як-от розбіжності дозувань, тривалість лікування, супутня терапія). Попри цінність даних для розуміння порівняльної ефективності, результати метааналізу потребують обережної інтерпретації через методологічні обмеження та ризики упередженості (Guaiana, Davies, 2025).

### Синтез сучасних доказових даних та рекомендацій

Для зіставлення результатів мережевого метааналізу із реальною клінічною практикою науковці порівняли отримані висновки з положеннями шістьох національних і міжнародних рекомендацій щодо лікування пацієнтів із тривожними розладами, опублікованих з 2014 р. Це були настанова Британської асоціації психофармакології (BAP, 2014), рекомендації Національного інституту охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2020), канадська настанова із клінічної практики (Katzman et al., 2014), рекомендації Королівського австралійського та новозеландського коледжу психіатрів (RANZCP, 2018), німецька настанова із клінічної практики (Bandelow et al. 2022) та рекомендації Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (WFSBP, 2023). В огляді G. Guaiana і S.J.C. Davies (2025) розглянуто лише монотерапію, а не стратегії комбінування чи посилення лікувального ефекту (аугментації).

У більшості настанов розглянуто два типи оцінювання, як-от:

1. Рівень доказовості (LOE), який аналізує силу даних про ефективність та відображає якість, послідовність і розмір ефекту доказів.

2. Рекомендована лінія терапії (LINE), яка визначає місце препарату в схемі лікування (перша, друга, третя лінія або препарати резерву) і враховує такі клінічні аспекти, як переносимість, медикаментозні взаємодії, необхідність моніторингу, ризики розвитку синдрому відміни та залежності, а також практичне використання.

Слід зазначити, що рейтинги LOE та LINE часто мають розбіжності. Наприклад, у настанові NICE (2020) не присвоєно рейтинги LOE окремим препаратам, а лише зазначено, що СІЗЗС, СІЗЗСН і ТЦА є засобами лікування із доведеною ефективністю (таблиця).

### СІЗЗС та СІЗЗСН

G. Guaiana і S.J.C. Davies (2025) вказують на те, що СІЗЗС рекомендовані як препарати першої лінії в усіх шести клінічних настановах. Єдиною розбіжністю є зниження LOE есциталопраму до другого рівня в канадських рекомендаціях (Katzman et al., 2014). У настанові NICE (2020) додатково обмежене використання препаратів першої лінії лише СІЗЗС, що ліцензовані для лікування пацієнтів із ПР у Великій Британії (пароксетин, сертралін, есциталопрам та циталопрам), виключаючи флуоксетин та флувоксамін. Попри ці обмеження СІЗЗС незмінно

Таблиця. Фармакотерапія дорослих пацієнтів із ПР: показники та рекомендації клінічних настанов

Препарат	Канадські рекомендації (Katzman et al., 2014)		BAP (2014)*	WFSBP (2023)	NICE (2020)		Німецька настанова (Bandelow et al., 2022)		RANZCP (2018)	
	LOE	LINE	LINE	LOE	RG (LINE)	LINE	LOE	Rec (LINE)	LOE	LINE
<b>Антидепресанти</b>										
<i>СІЗЗС</i>										
Циталопрам	1	1	1	A	1	1	1	A	1	1
Есциталопрам	2	1	1	A	1	1	1	A	1	1
Флуоксетин	1	1	1	A	1	**	1	A	1	1
Флувоксамін	1	1	1	A	1	**	н.о.	н.о.	1	1
Пароксетин	1	1	1	A	1	1	1	A	1	1
Сертралін	1	1	1	A	1	1	1	A	1	1
<i>СІЗЗСН</i>										
Венлафаксин	1	1	2	A	1	**	1	A	2	1
Дулоксетин	3	3	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	ОД	н.о.
Мілнаципран	3	3	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	ОД	н.о.
<i>ТЦА</i>										
Кломіпрамін	1	2	2	A	2	2	1	B	2	2
Іміпрамін	1	2	2	A	2	2	н.о.	н.о.	2	2
Дезипрамін	н.о.	н.о.	2	B	3	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
Лофепрамін	н.о.	н.о.	2	B	3	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<i>Інгібітор зворотного захоплення норадреналіну й дофаміну</i>										
Бупропіон	3 (суперечливі докази)	3	Унікати	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<i>Норадренергічний і специфічний серотонінергічний антидепресант</i>										
Міртазапін	2	2	3	Д	4	н.о.	н.о.	Res	ОД	3
<i>Інгібітор зворотного захоплення норадреналіну</i>										
Ребоксетин	1	2	2	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<i>іМАО</i>										
Оборотний: моклобемід	1 (суперечливі докази)	3	3	Д	4	н.о.	н.о.	Res	ОД	3
Необоротний: фенелзін	2	3	3	B	3	н.о.	н.о.	Res	Д	3
<b>Інші класи препаратів</b>										
<i>БДЗ</i>										
Алпразолам	1	2	2	A	2	Унікати	н.о.	Res <sup>***</sup>	1	****
Клоназепам	1	2	2	A	2	Унікати	н.о.	Res <sup>***</sup>	1	****
Діазепам	1	2	2	A	2	Унікати	н.о.	Res <sup>***</sup>	1	****
Лоразепам	1	2	2	A	2	Унікати	н.о.	Res <sup>***</sup>	1	****
<i>Антипсихотики</i>										
Рисперидон	2	3	Невідомо	н.о.	н.о.	Унікати	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
Оланзапін	3	3	Невідомо	н.о.	н.о.	Унікати	н.о.	Res	н.о.	н.о.
Кветіапін	3	3	Невідомо	н.о.	н.о.	Унікати	н.о.	Res	н.о.	н.о.
<i>Протисудомні засоби</i>										
Габапентин	2****	3	2	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	ОД	н.о.
Прегабалін	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	Res	н.о.	н.о.
Дивалпроекс	3	3	2	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	ОД	н.о.
Леветирацетам	3	3	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.

Примітки: RG — ступінь рекомендації; Res — рекомендація (рівень А або В); н.о. — не обговорювалося; Res — розглянути при панічному розладі, резистентному до лікування згідно з рекомендаціями ступенів А та В; ОД — обмежені докази ефективності; Д — докази ефективності.

\* Як препарати першої лінії описано лише СІЗЗС, але вважається, що для всіх зазначених препаратів другої лінії отримано докази ефективності категорії I; G. Guaiana і S.J.C. Davies класифікували три інших препарати з доказами ефективності як варіанти третьої лінії. \*\* СІЗЗС, СІЗЗСН та ТЦА мають доказову базу, і венлафаксин та чотири препарати групи СІЗЗС ліцензовані у Великій Британії для лікування ПР; флуоксетин і флувоксамін не зареєстровані у Великій Британії за цим показанням. NICE рекомендує як першу лінію лише СІЗЗС, ліцензовані для лікування ПР, а кломіпрамін та іміпрамін — як альтернативи. \*\*\* БДЗ слід використовувати в рідкісних випадках за клінічної обґрунтованості. \*\*\*\* БДЗ не є препаратами першої лінії та мають застосовуватися короточасно. \*\*\*\*\* Переважно негативні результати, але ефективний у тяжких випадках.

Адаптовано за G. Guaiana, S.J.C. Davies. Pharmacological management of panic disorder. BJPsych Advances, 2025; doi:10.1192/bja.2025.10117

позиціонуються як пріоритетні ліки для початку фармакотерапії.

Венлафаксин — єдиний СІЗЗСН, який отримує порівнянню підтримку. Він вважається препаратом першої лінії в канадських та німецьких клінічних рекомендаціях, а також настанові WFSBP (Katzman et al., 2014; Bandelow et al., 2022, 2023). У рекомендаціях RANZCP (2018) цей препарат також віднесено до першої лінії вибору, але висловлено більше застережень щодо його доказової бази. У настанові ВАР (2014) теж підтверджено ефективність венлафаксину, але ліками першої лінії вважаються лише СІЗЗС. Натомість експертами NICE (2020) венлафаксин не віднесено до рекомендованої послідовності лікування, попри визнання доказової бази класу СІЗЗСН загалом. Інші СІЗЗСН, включно із дулоксетином та мілнаципраном, згадуються лише в канадських рекомендаціях та настанові RANZCP, де вони позначені як препарати третьої лінії (Katzman et al., 2014; Andrews et al., 2018). Для венлафаксину як єдиного СІЗЗСН, включеного до мережевого метааналізу, продемонстровано результати, подібні до таких для СІЗЗС (Guaiana et al., 2023).

#### **Трициклічні антидепресанти**

G. Guaiana і S.J.C. Davies (2025) зауважують, що всі настанови рекомендують принаймні один ТЦА як препарат другої лінії (кломіпрамін у всіх шести, іміпрамін — у п'яти документах). У канадській настанові та рекомендаціях WFSBP цим двом препаратам надано найвищі рейтинги LOE (Katzman et al., 2014; Bandelow, 2023). Настанови ВАР (Baldwin et al., 2014) поширюють рекомендації щодо другої лінії на лофепрамін та дезипрамін, які експертами WFSBP вважаються препаратами третьої лінії.

Попри показники ефективності, порівнянні з такими для СІЗЗС, ТЦА не розглядаються як варіанти першої лінії в жодній із настанов — імовірно, через занепокоєння щодо летальності при передозуванні, серцево-судинного ризику та довгострокової переносимості. Мережевий метааналіз показав нелінійну тенденцію до кращої короткострокової переносимості порівняно із СІЗЗС, хоча цей показник усе ще поступався такому для БДЗ (Guaiana et al., 2023).

#### **Інгібітори моноаміноксидази**

Препарати іМАО, зокрема необоротний (фенелзин) і оборотний (моклобемід), зазвичай резервуються для застосування як препарати третьої або четвертої лінії. У настановах ВАР (2014) та RANZCP (2018) фенелзин описано як засіб із доведеною ефективністю, тоді як у канадських рекомендаціях йому надано обережну підтримку (Katzman et al., 2014). Водночас G. Guaiana і S.J.C. Davies (2025) зазначають, що ставлення до моклобеміду більш скептичне через змішані або суперечливі докази. За рекомендаціями канадських вчених, для моклобеміду є докази рандомізованих досліджень щодо ефективності, еквівалентної такій як для СІЗЗС, так і для кломіпраміну при ПР, проте в інших РКД ефективність моклобеміду не перевищувала дію плацебо (Katzman et al., 2014).

На думку авторів огляду, стабільно низький рейтинг LINE (лінія рекомендації) для іМАО відображає не лише невпевненість щодо ефективності, але й побоювання стосовно дієтичних обмежень та ризиків взаємодії. У настанові NICE (2020) іМАО не згадуються як рекомендовані препарати. Крім того, мережевий метааналіз показав, що ефективність іМАО загалом порівнянна із такою для ліків інших класів, однак рівень вибуття пацієнтів (drop-out rates) був дещо вищим (Guaiana et al., 2023).

#### **Бензодіазепіни**

Можливості застосування БДЗ викликають найбільші розбіжності серед експертів дослідницьких робочих груп. Чотири клінічні настанови — канадська (Katzman et al., 2014), ВАР (2014), WFSBP (2023) та RANZCP (2018), — присвоюють їм високі рейтинги LOE та відзначають їхню кращу короткострокову переносимість. Проте всі чотири настанови рекомендують БДЗ лише як варіанти другої або третьої лінії фармакотерапії, а експерти робочої групи RANZCP вказують на доцільність виключно їх короткочасного застосування. У німецькій настанові (Bandelow et al., 2022) зазначено, що БДЗ слід використовувати у випадках терапевтичної резистентності, та не присвоєно їм жодного рейтингу LOE. У рекомендаціях NICE (2020) засвідчено, що їх призначення необхідно повністю уникати.

Водночас, за висновками мережевого метааналізу, продемонстровано високу ефективність БДЗ, які стали єдиним класом зі значно кращою переносимістю, ніж плацебо, СІЗЗС, СІЗЗСН та ТЦА (Guaiana et al., 2023). Однак ризики розвитку залежності, синдрому відміни, когнітивних порушень, падінь та дорожно-транспортних пригод продовжують суттєво впливати на формулювання клінічних рекомендацій (Tang, Davies, 2022; Davies et al., 2022).

#### **Інші антидепресанти, антипсихотики та антиконвульсанти**

G. Guaiana і S.J.C. Davies (2025) також розглянули рівні доказовості та лінії рекомендацій для низки інших ліків, які не були включені до попереднього мережевого метааналізу (Guaiana et al., 2023). Зокрема, було проаналізовано рівень доказів при використанні таких препаратів, як ребоксетин, бупропіон та міртазапін, що не належать до жодного із чотирьох класів АД, описаних вище.

Так, у канадській настанові оцінено доказову базу ребоксетину як таку, що має найвищий рівень (Katzman et al., 2014). Своєю чергою експерти ВАР класифікують його як лікарський засіб із доведеною ефективністю (Baldwin et al., 2014). При цьому в кожних зі згаданих рекомендацій ребоксетин розглянуто як препарат другої лінії, натомість в усіх інших він не аналізується. Крім того, у канадській настанові міртазапін розглянуто як варіант другої лінії, проте в інших він класифікується як препарат третьої чи четвертої лінії (або для пацієнтів із резистентним перебігом ПР), а в рекомендаціях NICE (2020) цей лікарський засіб взагалі не згаданий.

У настанові ВАР (2014) підкреслено необхідність уникати бупропіону, натомість канадськими дослідниками він рекомендований для третьої лінії терапії (Katzman et al., 2014). Фахівці RANZCP (2018) вважають цей препарат варіантом вибору для пацієнтів із терапевтичною резистентністю.

Також G. Guaiana і S.J.C. Davies (2025) наголошують, що в деяких настановах згадується низка антипсихотиків (рисперидон, оланзапін, кветіапін) та антиконвульсантів (габапентиноїди — габапентин і прегабалін, а також вальпроат/дивалпроекс і леветирацетам). У жодній із них частковий агоніст рецепторів 5-HT<sub>1A</sub> буспірон не рекомендований до застосування, причому в декількох зазначено, що він неефективний для осіб із ПР. Лише канадські та німецькі настанови підтримують використання певних антипсихотиків як засобів третьої лінії або за умови резистентності до лікування (Katzman et al., 2014; Bandelow et al., 2022). Натомість експерти NICE (2020) радять уникати призначення цих препаратів.

Габапентин та вальпроат вважаються варіантами другої лінії з доведеною ефективністю в рекомендаціях ВАР (2014) та третьої лінії — в канадській настанові (Katzman et al., 2014). Леветирацетам розглядається як третя лінія в канадських рекомендаціях (Katzman et al., 2014). Габапентин та дивалпроекс зазначені в настанові RANZCP (2018) як такі, що мають обмежені докази для використання у резистентних випадках. Прегабалін отримав підтримку як препарат третьої лінії лише в німецькій настанові шляхом екстраполяції його встановленої ефективності при генералізованому тривожному розладі. У жодній настанові не рекомендовано буспірон, а в декількох прямо вказано на його неефективність при ПР.

### Перспективні напрями терапії

G. Guaiana і S.J.C. Davies (2025) звертають увагу на те, що нині пошук нових методів лікування пацієнтів із ПР спрямований на вивчення нових та інноваційних

біологічних механізмів. Зокрема, перспективні результати демонструють дослідження антагоністів орексинових рецепторів та анксиолітичних ефектів газоподібного ксенону (Caldirola et al., 2021; Dobrovolsky et al., 2017). До того ж застосування амilorиду в формі назального спрею може знижувати гіперчутливість до діоксиду вуглецю шляхом інгібування кислотнo-чутливих іонних каналів (Battaglia et al., 2019). Дослідження в цих напрямках тривають.

### Висновки

ПР суттєво знижує якість життя пацієнтів і потребує ретельного вибору терапії. На основі аналізу доказової бази та міжнародних настанов G. Guaiana і S.J.C. Davies (2025) дійшли висновку, що «золотим стандартом» лікування та препаратами першої лінії залишаються СІЗ-ЗС завдяки їхньому оптимальному балансу між терапевтичним ефектом та переносимістю. Венлафаксин є найбільш обґрунтованою альтернативою, яку в більшості протоколів віднесено до першої або другої лінії. Також ефективною опцією визнаються ТЦА та БДЗ, для яких продемонстровано високу дієвість, але через ризики (токсичність ТЦА при передозуванні та потенціал розвитку залежності у БДЗ) вони зміщені на рівень другої/третьої лінії з обов'язковими застереженнями. Препаратами резерву залишаються іМАО, які зберігають свою ефективність, але через складність клінічного нагляду та дієтичні обмеження рекомендовані лише як третя лінія терапії.

Попри підтверджені метааналізами переваги основних груп препаратів, пріоритетом для майбутніх досліджень, на думку авторів, залишається розробка стратегій довгострокового лікування, вивчення ефекту плацебо та пошук методів мінімізації побічних ефектів і ризиків.

Підготувала *Наталія Савельєва-Кулик*

