Лікування резистентного до терапії генералізованого тривожного розладу

Генералізований тривожний розлад характеризується стійким і надмірним почуттям тривоги та занепокоєнням. Близько половини пацієнтів із цим діагнозом нині не відповідають на початкову терапію. Резистентний до терапії генералізований тривожний розлад визначають як нереагування на пробну терапію принаймні одним антидепресантом за належного його дозування та відповідної тривалості такого лікування. До вашої уваги представлено огляд статті E.D. Ansara «Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder», опублікованої у *Ment Health Clin* (2020; 10 (6): 326–34), у якій проаналізовано стратегії терапії пацієнтів із резистентним до терапії генералізованим тривожним розладом.

Генералізований тривожний розлад класифікують у Керівництві з діагностики та статистики психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) у рамках тривожних розладів. Тривожним розладам притаманні ознаки надмірного страху і тривоги, які відрізняються від звичайного страху чи тривоги саме надмірністю після відповідних періодів.

У таблиці 1 наведено діагностичні критерії генералізованого тривожного розладу, що охоплюють стійкі та надмірні тривожність і занепокоєння з приводу різних доменів, які пацієнтові важко контролювати (APA, 2013).

Нині наявні доказові дані щодо нейрохімічних відхилень у γ-аміномаслянокислотній (ГАМК) / бензодіазепіновій, норадреналіновій і серотоніновій системах (Nutt, 2016). Спостерігається генералізований тривожний розлад як найпоширеніший тривожний розлад в умовах первинної медичної допомоги; його річна поширеність серед дорослих у США становить 2,9 %; найчастіше хворіють особи середнього віку (Abejuela and Osser, 2016; Kessler et al., 2012).

Для лікування генералізованого тривожного розладу використовують як фармакологічні, так і нефармакологічні стратегії. Останні охоплюють когнітивно-поведінкову чи релаксаційну терапію, що може застосовуватися як лікування першої лінії або в поєднанні з медикаментозною терапією (Patterson and Ameringen, 2016).

Терапія генералізованого тривожного розладу спрямована на зменшення основних його симптомів, як-от занепокоєння та дистрес, та поліпшення загального функціонування. Водночас слід досягти зменшення проявів таких соматичних симптомів, як втомлюваність і порушення з боку опорно-рухової системи. Ремісія хвороби, як зазначають автори, підвищуватиме загальне задоволення пацієнта життям (Lorenz et al., 2010).

Перша лінія фармакотерапії, затверджена Управлінням із контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA), для лікування генералізованого тривожного розладу включає селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) есциталопрам і пароксетин та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну дулоксетин і венлафаксин пролонгованого вивільнення (Lorenz et al., 2010).

Серед інших СІЗЗС, що демонстрували ефективність під час лікування генералізованого тривожного розладу, — флуоксетин, сертралін та циталопрам. Зокрема, антидепресанти, зазначені FDA, як-от вілазодон, міртазапін, вортіоксетин та бупропіон, мали різний ступінь ефективності

Таблиця 1. Діагностичні критерії генералізованого тривожного розладу згідно з Керівництвом із діагностики та статистики психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5)

Критерій	Опис
A	Надмірна тривожність і занепокоєння через низку подій чи заходів протягом більшості днів упродовж шести місяців
B	Труднощі з контролем хвилювання
C	Тривожність і занепокоєння пов'язані з трьома (або більше) з наступних шести симптомів (принаймні деякі з них наявні протягом більшості днів упродовж останніх шести місяців): • Ажитація або відчуття напруженості, стану «на межі» • Швидка втомлюваність • Труднощі з концентрацією уваги або «вимкнення» свідомості • Дратівливість • Напруга м'язів • Порушення сну
D	Тривога, занепокоєння або фізичні симптоми призводять до клінічно значущого дистресу або порушення в соціальній, професійній чи в інших важливих сферах функціонування
E	Порушення не пояснюється фізіологічним впливом психоактивних речовин або іншим медичним станом
F	Порушення не можна краще пояснити наявністю іншого психічного розладу

Адаптовано згідно з American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association, 2013.

при лікуванні генералізованого тривожного розладу (Wright et al., 2013). Наприклад, такі препарати, як буспірон (затверджений FDA для лікування генералізованого тривожного розладу), а також антигістамінні засоби, зокрема гідроксизин (затверджений FDA для втамування тривоги), засвідчили дієвість у лікуванні генералізованого тривожного розладу; їх застосування вважають доречним для другої та третьої ліній лікування цього захворювання (Abejuela and Osser, 2016).

Через профіль побічних ефектів, як зазначають дослідники, трициклічний антидепресант іміпрамін належить до засобів другої та третьої ліній лікування генералізованого тривожного розладу (Katzman et al., 2014).

Застосування бензодіазепінів за генералізованого тривожного розладу

Терапія генералізованого тривожного розладу серед інших засобів, що зазвичай застосовують для його лікування, також включає препарати класу бензодіазепінів. Алпразолам, діазепам і лоразепам були дієвими при лікуванні генералізованого тривожного розладу, однак, як наголошують автори, вказані препарати рекомендовано використовувати короткочасно як засоби терапії другої лінії через відомі побічні ефекти, потенційний розвиток залежності та проблеми з абстиненцією, зокрема синдромом скасування (Katzman et al., 2014).

Максимальна тривалість застосування бензодіазепінів, згідно з чинними клінічними настановами, коливається від 2 до 8 тижнів із подальшим повільним зменшенням дозування. Проте в деяких дослідженнях, як зауважують автори, бензодіазепіни використовували для довготривалого лікування пацієнтів із тривожністю, частка таких пацієнтів сягала 83 % (Tanguay et al., 2018).

Невідповідність між чинними настановами та клінічною практикою потребує подальшого вивчення та оцінювання стратегій лікування генералізованого тривожного розладу. Зокрема, вчені досліджували тривале використання бензодіазепінів при лікуванні тривожних розладів, хоча інтерпретація цих доказових даних може бути складною, зважаючи на мінливість тривалості досліджень та їхній дизайн.

У систематичному огляді M. Shinfuku et al. (2019) дійшли висновку, що при застосуванні бензодіазепінів та антидепресантів після 8-тижневого короткочасного лікування не виявлено істотних відмінностей щодо зміни показників за шкалою тривожності Гамільтона (HAM-A), частоти припинення лікування з усіх причин, кількості панічних атак та побічних ефектів.

Крім того, через обмежену кількість даних в огляді зазначено, що необхідне подальше вивчення довгострокової ефективності та безпеки використання бензодіазепінів. Деякі науковці співвідносять низький рівень припинення лікування в цих дослідженнях з ефективністю препаратів, попри отримані результати, згідно з якими бензодіазепіни не є дієвішими за плацебо, наприклад показники за HAM-A (Donoghue and Lader, 2010).

В огляді Канадського агентства з лікарських засобів і технологій у галузі охорони здоров'я (2014) автори вивчали клінічні рекомендації щодо коротко- або довгострокового застосування бензодіазепінів для лікування пацієнтів із генералізованим тривожним розладом. На їхню думку, бензодіазепіни слід призначати для короткочасного лікування генералізованого тривожного розладу, доки ефекти одночасно розпочатого приймання антидепресанту не стали очевидними, або використовувати під час несподіваної кризи чи підвищеної тривожності пацієнтів.

Тривале застосування бензодіазепінів рекомендовано лише тим пацієнтам, у яких немає реакції на лікування (або які не переносять терапію) антидепресантами першої лінії, та за неефективності психологічного втручання (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014).

Як наголошують автори, протидія тривалому прийманню бензодіазепінів зумовлена проблемами безпеки, а саме синдромом скасування та симптомами абстиненції, зловживанням і когнітивними порушеннями (Donoghue and Lader, 2010).

Анксіолітичний ефект бензодіазепінів спостерігається при короткостроковому застосуванні (4 тижні), натомість триваліше використання може спричинити відновлення тривоги (Rynn and Brawman-Mintzer, 2004).

Симптоми рикошету можуть виникати після припинення приймання ліків і мають протилежний характер їхньому ефекту (тобто посилення тривожності чи неспокою). Такі симптоми рикошету можуть бути досить серйозними, щоб змусити пацієнта повернутися до вживання ліків, оскільки він помилково сприймає їх за ознаки тривожного розладу (Salzman, 1991).

Розглядаючи довготривале застосування бензодіазепінів, як зазначають дослідники, також слід брати до уваги їхній вплив на пізнання та розвиток когнітивних порушень. Зокрема, ризик когнітивних змін є високим для пацієнтів, які потребують високих дозувань бензодіазепінів, осіб чоловічої статі, людей похилого віку, осіб із супутніми розладами, спричиненими вживанням психоактивних речовин або тих, хто приймає ліки з антихолінергічними властивостями.

Напевно, зорово-просторові порушення є найхарактернішими для тривалого використання бензодіазепінів. Як з'ясувалося, зміни в психомоторних функціях, швидкості моторики, підтриманні стійкої уваги та вербальній пам'яті не пов'язані з тривалим застосуванням цих препаратів. Після припинення приймання бензодіазепінів у пацієнтів фіксували відновлення в доменах когнітивних функцій, проте можуть зберігатися деякі порушення порівняно з контрольними групами (Stewart, 2005).

Зважаючи на можливість виникнення когнітивних ефектів та інших проблем, як-от розвиток залежності та наслідки припинення терапії, питання про доцільність тривалого застосування бензодіазепінів слід вирішувати разом із пацієнтом на підставі ретельного аналізу ризику та користі таких втручань.

Попри те, що для лікування генералізованого тривожного розладу доступно багато фармакологічних препаратів, приблизно половина пацієнтів нині адекватно не реагують на призначену терапію. Стійким до лікування генералізованого тривожного розладу може бути визначений такий пацієнт, який не реагує хоча б на один антидепресант в адекватному дозуванні за належної тривалості курсу — принаймні вісім тижнів (Wright et al., 2013).

Якщо застосування препарату першої лінії виявилося неефективним, можна спробувати інший засіб першої лінії терапії. За сучасними клінічними настановами пропонується декілька варіантів терапії другої та третьої ліній лікування тривожних розладів (табл. 2).

Хоча, як зазначають дослідники, пацієнти з генералізованим тривожним розладом часто не відповідають на лікування (або реагують частково). Для досягнення ремісії у такому разі розроблено стратегії аугментації у фармакотерапії резистентних тривожних розладів.

Клінічний випадок 1

Стан 63-річного чоловіка із генералізованим тривожним розладом оцінював психіатр після невдалого лікування в межах первинної медичної допомоги протягом восьми місяців

Основні скарги:

- Надмірна тривожність та занепокоєння впродовж більшості днів тижня
- Втомлюваність
- Дратівливість
- М'язова напруга
- Порушення сну

Для полегшення стану були випробувані монотерапія як пароксетином, так і венлафаксином із пролонгованим вивільненням у дозуваннях, оптимізованих до максимальних. Однак залишкові симптоми фіксували після приймання венлафаксину з пролонгованим вивільненням протягом 16 тижнів лікування. Після згаданих втручань було додано буспірон (титрування до максимальної переносимої дози), однак симптоми все ще заважали повсякденному функціонуванню пацієнта. Він також регулярно відвідував сеанси когнітивно-поведінкової терапії (КПТ)

Результати фізикального огляду, лабораторні та життєві показники відповідали нормі. Серед супутніх захворювань: артеріальна гіпертензія та цукровий діабет, обидва під контролем; про алергію на ліки не повідомлялося

Препарати, що чинять вплив на ГАМКергічну систему

Прегабалін

Ефективність застосування аналогу γ-аміномасляної кислоти — прегабаліну — продемонстровано як засобу у монотерапії, так і як для допоміжного втручання для пацієнтів за резистентного до терапії генералізованого тривожного розладу (Wright et al., 2013).

Прегабалін має анксіолітичні ефекти, потужно зв'язуючись із субодиницею α2-дельта потенціалзалежних кальцієвих каналів N- і P/Q-типу в тканинах центральної нервової системи (ЦНС) та модулюючи вивільнення нейромедіаторів, зокрема глутамату, субстанції Р і кальцитоніноподібного пептиду. На відміну від бензодіазепінів, прегабалін не посилює реакції, опосередковані ГАМК, і не чинить вплив на зворотне захоплення ГАМК або інгібування ГАМК-трансаміназ (Bandelow et al., 2007; Katzman et al., 2014).

Ефективність прегабаліну як засобу допоміжного лікування, який надає значущу перевагу в подоланні тривоги при резистентному до терапії генералізованому тривожному розладі, підтверджено в рандомізованих подвійних сліпих контрольованих плацебо дослідженнях (Rickels et al., 2012; Alvarez et al., 2015).

Ці дослідження тривали 8 тижнів і використовували HAM-A як основну кінцеву точку для вимірювання тривожності, стійкої до лікування антидепресантами. Потенційною вигодою використання прегабаліну, як наголошують дослідники, може стати швидкість досягнення ефекту (Wright et al., 2013).

Лікування прегабаліном асоціювалося зі значущо більшим поліпшенням стану порівняно з плацебо у трьох із семи часових точок оцінювання (1, 3 та 4-й тижні). Середнє зниження загальних показників за HAM-A протягом 8-тижневого періоду становило -7,6 для прегабаліну проти -6,4 для плацебо ($p < 0,05$) (Rickels et al., 2012).

Таблиця 2. Короткий зміст сучасних настанов щодо лікування тривожних розладів

Настанови	Рівень втручання			
	Тип настанов	Лікування першої лінії	Лікування другої лінії	Лікування третьої лінії
Британська асоціація психофармакологів (Baldwin et al., 2014)	Систематичний огляд і думка експертів/ клінічний досвід	Психотерапія: КПТ або прикладна релаксація СІЗЗС: циталопрам, есциталопрам, пароксетин, сертралін СІЗЗСН*: дулоксетин, венлафаксин Прегабалін* Період лікування: 12 тижнів	Перевести на іншу терапію на підставі даних доказової медицини (агомелатин, кветіапін, бензодіазепін, іміпрамін, гідроксизин, тразодон) Розглянути поєднання препаратів Аугментація прегабаліном Комбінована фармакотерапія та КПТ	Бензодіазепіни, якщо немає відповіді на СІЗЗС, СІЗЗСН, прегабалін і буспірон
Канадські клінічні рекомендації (Katzman et al., 2014)	Систематичний огляд і консенсус	Психотерапія: КПТ. СІЗЗС: есциталопам, сертралін, пароксетин (зокрема, пролонгованого вивільнення) СІЗЗСН: дулоксетин, венлафаксин пролонгованого вивільнення Агомелатин Прегабалін	Бензодіазепіни (короткотривале лікування): альпразолам, бромазепам, діазепам, лоразепам Бупропіон пролонгованого вивільнення Буспірон Гідроксизин Іміпрамін Кветіапін пролонгованого вивільнення Вортіоксетин Додаткова терапія другої лінії: прегабалін	СІЗЗС: циталопрам, флуоксетин Вальпроат Міртазапін Тразодон Додаткова терапія третьої лінії: арипіпразол, оланзапін, кветіапін, кветіапін пролонгованого вивільнення, рисперидон
Національний інститут охорони здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2018)	Систематичний огляд і думка експертів, аналіз видатків	Психотерапія: КПТ або прикладна релаксація СІЗЗС: сертралін Альтернативний СІЗЗС або СІЗЗСН Прегабалін**		

Примітки: КПТ — когнітивно-поведінкова терапія; СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; СІЗЗСН — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну; * у разі, якщо СІЗЗС не є прийнятними; ** за непереносимості СІЗЗС/СІЗЗСН.

Адаптовано згідно з Ansara E.D. Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Ment Health Clin* [Internet]. 2020. Vol. 10, № 6. P. 326–34.

Як правило, лікування прегабаліном у межах діапазону дозування від 150 до 600 мг/добу пацієнти переносили добре. Серйозні побічні ефекти траплялися рідко, серед легких: запаморочення, сонливість та сухість у роті, які спостерігалися саме за вищих доз (Baldwin et a., 2015).

У грудні 2019 року FDA опублікувало повідомлення про безпеку лікарських засобів, що стосувалося застосування габапентиноїдів (габапентину та прегабаліну). Зокрема, у декількох джерелах даних йшлося про можливість виникнення серйозних труднощів із диханням, коли габапентиноїди приймають пацієнти з наявними чинниками ризику, що утруднюють дихання — за наявності хронічної обструктивної хвороби легень, а також у поєднанні з такими ліками, як опіоїдні знеболювальні препарати або інші засоби, що пригнічують ЦНС, наприклад бензодіазепіни, антидепресанти та антигістамінні препарати.

Оскільки ці ліки можна використовувати для лікування резистентного до терапії генералізованого тривожного розладу, слід бути обережними, якщо прегабалін є засобом аугментації. Додаткової уваги, на думку вчених, також потребує зростаюча стурбованість щодо можливого зловживання габапентиноїдами (Evoy et al., 2019).

Тіагабін

Тіагабін як інгібітор зворотного захоплення ГАМК діє на пресинаптичний ГАМК-транспортер-1 (Wright et al., 2013). Інгібування насоса зворотного захоплення ГАМК дає змогу отримати вищі її концентрації та посилити активність ГАМК-рецептора.

Фармакодинамічний ефект тіагабіну подібний до дії бензодіазепінів, які можна також застосовувати для лікування генералізованого тривожного розладу (Schwartz, 2002). Результати подвійних сліпих контрольованих плацебо досліджень є неоднозначними, натомість дані відкритих досліджень засвідчили, що тіагабін може бути дієвим і добре переноситься пацієнтами при лікуванні резистентного до терапії генералізованого тривожного розладу (Wright et al., 2013).

Зокрема, дозування при використанні препарату як додаткової терапії коливається від 10 до 16 мг/добу. Клінічне поліпшення спостерігали протягом двох місяців після терапії (Schwartz, 2002).

Наприклад, тіагабін пацієнти переносили добре, а загальні побічні ефекти були подібними до дії прегабаліну: запаморочення, головний біль, нудота, втомлюваність і сонливість (Wright et al., 2013).

Клінічний випадок 1 — це приклад пацієнта з генералізованим тривожним розладом, який вважали резистентним до терапії через брак ремісії після лікування рекомендованими антидепресантами першої лінії (пароксетин і венлафаксин пролонгованого вивільнення), а також аугментації буспіроном. Хоча в згаданому випадку можливо розглядати лікування бензодіазепінами, адже є лише обмежені дані на користь їх тривалого застосування та клінічної ефективності при генералізованому тривожному розладі.

Відомі ризики безпеки в разі тривалого застосування бензодіазепінів обмежують можливість їх використання у цього пацієнта. Крім того, вік пацієнта зумовлює додаткове занепокоєння за розгляду питання щодо довгострокової терапії та ризику когнітивних порушень.

Для полегшення проявів симптомів у цьому випадку, як зазначають автори, прегабалін є кращим вибором порівняно з тіагабіном. У пацієнта немає жодних відомих чинників ризику, які зробили б прегабалін менш бажаним препаратом. Також додатковою перевагою такого вибору прегабаліну в цьому випадку є відносно швидкий початок ремісії.

Клінічний випадок 2

32-річний чоловік із генералізованим тривожним розладом потрапив до стаціонарного психіатричного лікувального закладу після спроби самогубства через передозування лоразепаму. Попри багаторазові курси терапії антидепресантами, а також аугментацію буспіроном і лоразепамом (лікування генералізованого тривожного розладу відбувалося приблизно з 25-річного віку пацієнта), спостерігали мінімальну ремісію симптомів тривоги. На додаток до фармакологічного лікування використовували як КПТ, так і релаксаційну терапію

Серед первинних симптомів:

- Надмірне занепокоєння
- Соматичні симптоми, передусім напруга м'язів і нездатність спати, що призвело до спроби самогубства

Інших психіатричних діагнозів не встановлено

Дані фізикального огляду, лабораторні показники та показники життєдіяльності відповідали нормі. Відновлено початкові дозування есциталопраму (20 мг перорально щодня) та буспірону (20 мг перорально тричі на день) із часу спроби самогубства та подальшої стабілізації стану.

Лоразепам не призначали повторно. Відомостей про алергію на ліки немає

Атипові антипсихотики

Точний механізм дії атипових антипсихотиків при лікуванні генералізованого тривожного розладу невідомий. Запропоновані механізми залучають антагонізм щодо 5-НТ2А-рецепторів, а також частковий агонізм щодо 5-НТ1А-рецепторів; модуляція гістамінових рецепторів також може сприяти ефективності цих засобів для лікування генералізованого тривожного розладу.

Активний метаболіт кветіапіну, норкветіапін, є інгібітором зворотного захоплення норадреналіну. Як варіанти аугментації при лікуванні резистентного до терапії генералізованого тривожного розладу розглядали атипові антипсихотики арипіпразол, оланзапін, кветіапін, рисперидон та зипразидон (Lorenz et al., 2010).

Арипіпразол

Частковий агоніст рецепторів дофаміну типу 2 (D2) та серотоніну типу 1A (5-HT1A) — арипіпразол — зв'язується з рецепторами дофаміну типу 3 та серотоніну типу 2A (5-HT2A) (Wright et al., 2013).

У відкритому дослідженні застосування арипіпразолу (7,5–30 мг/добу) як засобу аугментації фармакотерапії в пацієнтів із генералізованим тривожним розладом за неефективності СІЗЗС сприяло значущому поліпшенню показника за шкалою загального клінічного враження — тяжкості (CGI-S) із 5,4 ± 0,5 до 3,8 ± 1,3 ($p < 0,001$). Зокрема, 59 % пацієнтів (10/17) були оцінені як такі, що демонструють повну відповідь — значне або дуже значне поліпшення (Worthington et al., 2005).

В іншому відкритому дослідженні науковці виявили, що застосування арипіпразолу як засобу додаткової терапії (середня доза 13,9 мг/добу) сприяло поліпшенню показника за HAM-A (із середнім початковим значенням 26,2 бала) до 14,2 бала ($p < 0,0001$) (Menza et al., 2007).

Ще в одному відкритому дослідженні аугментація терапії арипіпразолом (починаючи з 2,5 мг/добу та гнучко титруючи до максимальної дози 30 мг/добу; середня доза в кінцевій точці становила 10,5 ± 4,95 мг/добу) у пацієнтів із генералізованим тривожним розладом або панічним розладом сприяла значущому зниженню показника за CGI-S. Дані підгрупового аналізу пацієнтів із генералізованим тривожним розладом підтвердили також значуще поліпшення показника за HAM-A — із 23,5 ± 3,5 до 16,8 ± 6,3; $p < 0,01$ (Hoge et al., 2008).

Аугментацію арипіпразолом, як правило, пацієнти переносили добре, серед загальних побічних ефектів: втомлюваність, безсоння та нервозність, незначне збільшення маси тіла.

Оланзапін

Як відомо, оланзапін потужно діє на рецептори серотоніну (5-HT2) та дофаміну (D2). У рандомізованому контрольованому дослідженні у 24 пацієнтів із резистентним до терапії генералізованим тривожним розладом, які отримували оланзапін (у середньому 8,7 ± 7,1 мг/добу) на додаток до терапії флуоксетином, значно знизилися середні показники за HAM-A: із 17,4 ± 6,5 до 10,4 ± 6,4 порівняно з 22,6 ± 5,2 до 18,7 ± 9,2 у групі плацебо. Більшість побічних явищ, як зазначають дослідники, була незначною (Pollack et al., 2006).

Рисперидон

Рисперидон діє на серотонінергічні, а також дофамінергічні рецептори; вважається, що модуляція серотонінової системи є механізмом, за допомогою якого він чинить анксіолітичні ефекти (Brawman-Mintzer et al., 2005; Simon et al., 2006).

У відкритому дослідженні 30 пацієнтів із панічним розладом, соціальним тривожним розладом або генералізованим тривожним розладом, резистентним до початкової антидепресивної фармакотерапії, отримували додаткову терапію рисперидоном у дозуванні від 0,25 до 3 мг/добу, що сприяло зниженню середнього показника за HAM-A на 6,75 бала ($p = 0,0005$). Поширеними побічними ефектами були седативний ефект, підвищений апетит та запаморочення (Simon et al., 2006).

Застосування рисперидону в пацієнтів, які продовжували відчувати симптоми генералізованого тривожного розладу, попри лікування анксіолітиком або антидепресантами принаймні протягом 4 тижнів оцінювали у подвійному сліпому дослідженні з контролем плацебо.

Починаючи з 0,5 мг/добу і титруючи дозування препарату до 1,5 мг/добу пацієнти отримували рисперидон або плацебо. Щодо зменшення тривожності, як було продемонстровано, застосування рисперидону мало значно дієвіший результат, ніж плацебо. Цей ефект підтверджено зміною загального бала за HAM-A (-9,8 ± 5,5 проти -6,2 ± 4,9; $p = 0,034$) .

Дослідники також зазначають, що рисперидон пацієнти переносили добре, серед побічних ефектів найчастіше фіксували запаморочення, сонливість та погіршення зору (Brawman-Mintzer et al., 2005).

Зипразидон

Зипразидон є атиповим антипсихотиком, механізм якого опосередковується комбінацією антагонізму щодо рецепторів D2 і 5-HT2. Крім того, зипразидон має помірну спорідненість до рецепторів гістаміну H1 (Geodon, 2020). Його серотонінергічні властивості можуть бути корисними для лікування генералізованого тривожного розладу.

У відкритому пілотному дослідженні за участю 32 пацієнтів із генералізованим тривожним розладом, які мали показники HAM-A ≥ 16 після 8 тижнів лікування принаймні одним анксіолітиком, 13 пацієнтів рандомізували для отримання монотерапії зипразидоном протягом 7 тижнів (початкова доза 20 мг/добу з титруванням до 80 мг/добу).

Відомо, що у 54 % пацієнтів отримано відповідь (зниження показника за HAM-A на 50 %), а у 38 % — зафіксовано ремісію (HAM-A < 7). Серед побічних ефектів: седація, труднощі з концентрацією уваги, запаморочення та безсоння (Snyderman et al., 2005).

Як засіб додаткової терапії або монотерапії 41 пацієнт із резистентним до терапії генералізованим тривожним розладом отримував зипразидон у подвійному сліпому 8-тижневому дослідженні з контролем плацебо.

Середні дози зипразидону коливались у межах від 50,24 до 62,86 мг/добу. Зниження показників за HAM-A не було статистично значущим, однак фіксували тенденцію до значущості (Lohoff et al., 2010).

Кветіапін

Кветіапін та його активний метаболіт норкветіапін мають помірну та високу спорідненість до рецепторів D2 і 5-HT2. Норкветіапін також є потужним інгібітором транспортера норадреналіну.

Сьогодні на фармацевтичному ринку наявний кветіапін у формах із негайним і пролонгованим вивільненням. Ефективність та переносимість препарату з пролонгованим вивільненням як засобу монотерапії при генералізованому тривожному розладі підтверджено в рандомізованих подвійних сліпих контрольованих плацебо та активних контрольних порівняльних дослідженнях (Bandelow et al., 2010).

У рандомізованому дослідженні з контролем плацебо 20 пацієнтів із резистентним до терапії генералізованим тривожним розладом (неефективність СІЗЗС протягом 8 тижнів) випадково розподілили для отримання аугментації кветіапіном (25 мг/добу та титрування щотижня до максимум 150 мг/добу) або приймання плацебо на додаток до своєї поточної терапії. Зокрема, у кінцевій точці пацієнти групи застосування кветіапіну демонстрували статистично значуще поліпшення порівняно з тими, хто отримував плацебо, щодо показників за HAM-A.

Кількість респондентів була вищою в групі застосування кветіапіну проти групи з використанням плацебо, проте не досягла статистичної значущості (60 % проти 30 %; p = 0,37). Це також стосувалося ремітентів (40 % проти 20 %; p = 0,63). Жоден пацієнт, як зазначають учені, не припинив дослідження через побічні ефекти (Altamura et al., 2011).

Ще в одному відкритому експериментальному дослідженні з гнучким дозуванням (від 25 до 800 мг/добу) використання кветіапіну (середня доза 386 мг/добу) як допоміжного засобу фармакотерапії у пацієнтів із резистентним до терапії генералізованим тривожним розладом сприяло значущому зниженню показників за HAM-A вже на першому тижні лікування та досягненню статистичної значущості до 12-го тижня терапії із середнім зниженням -20,6 бала (p < 0,001).

Вчені зазначили, що протягом проведеного дослідження не зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів; найчастіше пацієнти повідомляли про такі небажані явища, як седація та сухість у роті (Katzman et al., 2008).

Обмеженням використання атипових антипсихотиків для лікування пацієнтів із резистентним до терапії генералізованим тривожним розладом, на думку автора, є саме неповне оцінювання цих ліків щодо побічних ефектів метаболізму.

У багатьох дослідженнях науковці не вивчали показники ліпідного обміну панелі та вмісту глюкози натще, тому метаболічний ефект препаратів при застосуванні для лікування генералізованого тривожного розладу майже невідомий.

Яскравою ілюстрацією неефективності багатьох варіантів монотерапії та додаткової терапії в разі резистентного до терапії генералізованого тривожного розладу став 2-й клінічний випадок.

Тривале застосування бензодіазепінів у таких пацієнтів не рекомендоване (зважаючи на неефективність цих препаратів для лікування симптомів тривоги, ризику довгострокових наслідків і, можливо, найголовніше, — небезпеки, пов'язаної з передозуванням, що стала причиною госпіталізації).

Варіантами аугментації можуть бути препарати, що мають вплив на ГАМКергічну систему, та атипові антипсихотики.

Автор наголошує, що в такому разі слід вибирати засіб на підставі специфічних для пацієнта чинників, зокрема профіль побічних ефектів і потенційна взаємодія між лікарськими засобами.

Ефективність таких препаратів продемонстровано в короткострокових дослідженнях (від 5 до 8 тижнів), тож невідомо, чи слід продовжувати терапію ними тривало, якщо досягнуто ремісії симптомів. Зважаючи на відомі побічні ефекти цих засобів, як-от метаболічний синдром, і потенціал щодо екстрапірамідних симптомів, слід постійно оцінювати можливість припинення терапії або зменшення дози.

Дозування зазначених препаратів варіюється в різних дослідженнях. Наприклад, дози атипових антипсихотиків є меншими за ті, що зазвичай застосовують при шизофренії та біполярному афективному розладі, та більше відповідають дозуванням, які використовують для аугментації при лікуванні депресії.

Рекомендовано розпочинати додаткову терапію атиповим антипсихотиком із низької початкової дози з титруванням на підставі клінічної відповіді.

У клінічному випадку з пацієнтом 2 для аугментації лікування есциталопрамом можливо розглянути кветіапін у початковій дозі 25 мг/добу і титруванням з інтервалом один тиждень до отримання відповіді.

При цьому необхідно контролювати метаболічні події, а саме збільшення маси тіла пацієнта та зміну показників артеріального тиску, ліпідного обміну та вмісту глюкози в крові.

Висновки

Підсумовуючи, автор наголосив, що приблизно 50 % пацієнтів із генералізованим тривожним розладом не реагують належним чином на початкове лікування.

Резистентний до терапії генералізований тривожний розлад можливо визначити за неефективності лікування принаймні одним антидепресантом в адекватних дозуваннях та за належної тривалості курсу. Хоча бензодіазепіни можуть бути рекомендовані в разі короткочасного застосування у пацієнтів із резистентним до терапії генералізованим тривожним розладом, тривале їх використання може призвести до розвитку залежності та когнітивного зниження. Прегабалін може бути ефективним як допоміжний засіб, однак слід з обережністю застосовувати його у пацієнтів із порушенням дихання.

Зокрема, підтверджено ефективність атипових антипсихотиків — арипіпразолу, оланзапіну, рисперидону, зипразидону та кветіапіну – як допоміжних засобів для лікування резистентного до терапії генералізованого тривожного розладу. При цьому зазвичай потрібні менші дозування препаратів, аніж при терапії шизофренії та біполярного афективного розладу.

Підготувала ***Наталія Купко***