

Генерализованное тревожное расстройство: проблемы диагностики, прогноза и психофармакотерапии

Вельтищев Д.Ю., Марченко А.С.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава России

РЕЗЮМЕ. В статье проводится анализ результатов современных исследований в области психопатологии, эпидемиологии, прогноза и фармакотерапии генерализованного тревожного расстройства (ГТР). Особое внимание уделено проблеме скрининга, диагностики ГТР, а также его связи с другими психическими расстройствами. Кроме того, обсуждаются вопросы дифференцированного применения психофармакологических препаратов различных групп с акцентом на анализе эффективности и безопасности прегабалина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Генерализованное тревожное расстройство, эпидемиология, диагноз, скрининг, коморбидность, прогноз, психофармакотерапия, прегабалин

КОНТАКТ: dveltishchev@gmail.com

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) выделено из разнородной группы «тревожный невроз» сравнительно недавно, в 1980 году, и впервые появилось в американской классификации DSM-III. ГТР – распространенное в популяции тревожное расстройство, имеющее хроническое или рекуррентное течение, сопровождающееся стабильным беспокойством и напряжением, приводящее к выраженной дезадаптации и повышенному суицидальному риску. В настоящее время сохраняются множество спорных вопросов, касающихся патогенетической независимости и психопатологической разнородности и в этой связи – диагностики и лечения данного расстройства [1, 2, 4, 6, 73]. Как и другие тревожные расстройства, ГТР относят к расстройствам тревожно-депрессивного или аффективного спектра. Наличие единого спектра обосновывается результатами многочисленных клинко-биологических исследований, подтверждающих патогенетическое родство тревожного и депрессивного (тоскливого и апатического) синдрома [4].

Эпидемиология ГТР

По данным зарубежных авторов, распространенность ГТР в общей популяции в течение жизни сильно варьирует – от 0,1 до 8,5% и в среднем составляет около 5% среди взрослого населения. Распространенность текущего ГТР определена в диапазоне от 2 до 3% [38, 39, 59, 77]. Довольно широкий разброс показателей зависит от методов исследований, диагностических критериев, а также оценки ГТР в качестве изолированного или коморбидного психического расстройства.

Одно из наиболее значимых отечественных исследований распространенности тревожных расстройств в популяции проведено в 1989-1990 году среди 500 сотрудников одного из научно-производственных объединений г. Москвы. В целом тревога различной выраженности, включая отдельные симптомы, нормальные тревожные реакции и патологические тревожные состояния, выявлена в 57,6%. При этом в «чистом» виде, без коморбидных состояний, тревожный синдром различной длительности выявлен в 27,5%. Кроме того, симптомы тревоги проявлялись у большинства обследованных (87%), чье состояние было диагностировано как патологическое и отнесено к тревожно-депрессивному спектру [3].

Высокая распространенность тревожных состояний, выявленная в данном исследовании, во многом объясняется кризисными переменами в обществе, наблюдаемыми в конце 80-х годов и провоцирующими тревожные состояния. Кроме того, в исследование, проведенное до внедрения МКБ-10, были включены все тревожные расстройства без учета их длительности, что существенно повлияло на показатель частоты встречаемости.

По мнению ряда авторов, распространенность ГТР среди подростков и молодых людей невелика и повышается после 40 лет. При сравнении с другими тревожными расстройствами средний возраст начала ГТР несколько больше, что сближает его с большой депрессией [37]. Авторы полагают, что в возрасте после 65 лет распространенность ГТР не снижается, в отличие от других тревожных расстройств, и составляет около 4% [41]. В эпидемиологическом исследовании Angst (2009) получены другие результаты, свидетельствующие о более раннем начале ГТР. В частности, было показано, что ГТР чаще встречается в возрасте от 20 до 40 лет. При этом средний возраст начала расстройства составляет 15,6 лет, а в 75% начало ГТР отмечено до 20 летнего возраста [10]. Об этом же свидетельствует исследование Rubio и Lopez-Ibor: анализ результатов 40-летнего ка-тамнеза 59 больных, страдающих ГТР, показал редукцию тревожного синдрома после 50 лет у большинства (83%) обследованных [64].

Как и большая депрессия, ГТР намного чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в соотношении примерно 2 к 1. [80]. Помимо возраста и женского пола, к факторам риска относят также низкий уровень жизни и одиночество [28]. Следует отметить, что ГТР среди других тревожных расстройств составляет существенную долю – от 12 до 25% [12, 80].

В последние годы установлено, что распространенность тревожных расстройств среди пациентов общей медицинской практики значительно выше, чем в популяции. В частности, распространенность в течение года составляет – от 2,8 до 8,5% [6, 44, 50, 63]. Исследование психических нарушений в первичной медицинской практике, организованное ВОЗ в 15 международных центрах, показало широкую распространенность тревожных состояний среди амбулаторных пациентов. Скрининг 26000 больных проведен с использованием шкалы GHQ-12. Последующая диагностика проводилась с применением междуна-

родного диагностического интервью для общей практики (CIDI-PHC). Среди всех обследованных пациентов психические расстройства были выявлены в 24%, при этом в 9,5% определено несколько диагнозов. Наиболее распространенными оказались тревожные расстройства: прежде всего ГТР, которое в среднем было выявлено в 7,9% (с разбросом от 1,9 до 22,6% в различных центрах). В результатах исследования особо подчеркивается статистически значимая связь генерализованной тревоги с наличием хронического соматического заболевания [72].

Психопатологические проявления ГТР

Основным проявлением генерализованного тревожного расстройства является наличие первичной тревоги, проявляющейся в виде постоянной напряженности, опасений, настороженности, неадекватного беспокойства и озабоченности по различным причинам (например, по поводу возможных опозданий, качества выполненной работы, соматического недомогания, безопасности детей, финансовых проблем и т. д.). Соматические проявления длительной тревоги разнообразны и включают мышечное напряжение, симптомы вегетативной лабильности (сухость во рту, слабость, тахикардию, потливость, сердцебиение, тошноту). В критериях МКБ-10 представлены все возможные симптомы, отражающие вегетативную активацию. Однако в DSM-IV признаки вегетативной дисфункции уже не вошли в критерии ГТР, поскольку, как отмечают авторы, эти симптомы являются общими с другими тревожными расстройствами, что затрудняет дифференциальную диагностику. В проекте DSM-V [8] из критериев ГТР

исключены также когнитивные и другие соматические симптомы (утомляемость, нарушения сна) как неспецифичные для данного расстройства. Помимо критерия тревоги и беспокойства, к специфичным признакам ГТР в данном проекте отнесено лишь мышечное напряжение, рассматриваемое в качестве наиболее характерного симптома. Кроме того, поведенческие признаки, добавленные в проект DSMV, в частности, избегание ситуаций, обстановки, разговоров и других факторов, усугубляющих тревогу, сближает критерии ГТР с критериями стрессового расстройства, в частности, ПТСР. В обсуждаемом проекте DSM-V также исключен критерий, отражающий трудности контроля тревоги. Это изменение было внесено в связи с установленной зависимостью нарушения контроля от выраженности тревоги. Различные диагностические критерии ГТР представлены в табл. 1.

При сравнении с другими тревожными расстройствами при ГТР чаще наблюдают выраженные состояния тревоги, приводящие к дезадаптации. Доля выраженных и особо выраженных состояний по различным данным составляет 72–77% [37]. Кроме того, для ГТР характерна выраженная неудовлетворенность жизнью и ощущение неблагополучия, сопоставимое с изменениями, выявляемыми при большой депрессии. Наиболее существенные нарушения отмечены в удовлетворенности собственной деятельностью и семейными отношениями [32, 39, 69, 77], что косвенно свидетельствует о роли хронических стрессовых факторов в генезе ГТР. Кроме того, при ГТР наблюдается значимое снижение качества жизни по всем показателям: общего и соматического здоровья, боли, витальности, душевного здоровья, ролевых и социальных функций, при сравнении с контрольной группой [77].

Таблица 1. Диагностические критерии генерализованного тревожного расстройства в DSM и МКБ-10

DSMIII	DSMIIIR	DSMIV	DSMV проект	МКБ10
Генерализованная, стабильная тревога, длительностью не менее 1 мес.	Необъяснимое или интенсивное беспокойство по поводу не менее 2 обстоятельств, на протяжении не менее 6 мес.	Чрезмерная, трудноконтролируемая тревога или беспокойство на протяжении 6 мес., связанная с различными событиями или видами деятельности (такими как работа или учеба)	Чрезмерная тревога и беспокойство на протяжении 3 мес., связанные с различными событиями видами или сферами деятельности (семья, здоровье, финансы, работа, учеба)	Напряжение, беспокойство и опасения носят генерализованный и стойкий характер в течение 6 мес. и более не ограничиваются какими-либо определенными средовыми обстоятельствами и не возникает с явной предпочтительностью этих обстоятельств.
3 симптома и более: – двигательное напряжение; – вегетативная гиперактивность; – тревожные опасения (включая страх и настороженность); – пациент должен быть старше 18-ти лет	6 симптомов и более: – двигательное напряжение; – вегетативная гиперактивность; – настороженность	3 и более симптомов – неусидчивость, взвинченность, «на грани срыва»; – быстрая утомляемость; – нарушение концентрации внимания; – раздражительность; – мышечное напряжение; – нарушения сна	1 или 2 симптома: – неусидчивость, взвинченность, ощущение «на грани срыва»; – мышечное напряжение. Сочетание тревоги и беспокойства с одним поведенческим симптомом или более: – значимое избегание ситуаций, при которых может усилиться тревога; – значимое увеличение времени и подготовки перед событием, вызывающим тревогу; – промедление, откладывание принятия решений в связи с тревогой; – поиск разубеждений в связи с поводами для беспокойства	Как минимум 4 симптома: – двигательное напряжение (суетливость, головная боль напряжения, дрожь, невозможность расслабиться); – вегетативная гиперактивность; (потливость, тахикардия или тахипноз, эпигастральный дискомфорт, головокружение, сухость во рту и др.) – когнитивные нарушения (внимание, память); – настороженность; – раздражительность

При ГТР существенно повышен риск суицидального поведения. В частности, в одном исследовании, было показано, что ГТР является независимым фактором актуализации суицидальных мыслей, однако не ведет к повышению частоты суицидальных попыток [66]. Однако в другом исследовании, проведенном среди подростков и молодых людей, страдающих ГТР, выявлено 6-кратное повышение встречаемости суицидальных мыслей и 2-кратное увеличение возможности суицидальных попыток при сравнении с контрольной группой [18].

Динамика ГТР

Большинство авторов склонно рассматривать генерализованное тревожное расстройство как патологический процесс, имеющий хроническое течение с высокой частотой рекуррентности. Эпидемиологическое исследование, проведенное в США с использованием критериев DSM-III, показало, что в 40% ГТР длится более 5 лет [16]. В другом исследовании, подтвердившем многолетний характер расстройства, показано, что среднее время, когда пациенты чувствовали себя больными в течение 12 лет болезни, составляло 74% [19]. Кроме того, исследования показали довольно низкую вероятность выздоровления в течение 2 лет, составившую 0,39. К факторам, улучшающим этот показатель, авторы отнесли позднее начало расстройства и незначительно выраженную социальную дезадаптацию [61].

К предикторам прогноза ГТР также относят состояние семейных отношений, наличие коморбидных расстройств и половую принадлежность. Такие факторы, как конфликтные взаимоотношения с супругом или родственниками, а также наличие расстройств личности оказывают наибольшее влияние на снижение частоты ремиссии при ГТР [83]. Выявление других коморбидных расстройств, включая большую депрессию, паническое расстройство или зависимость от психоактивных веществ, также отрицательно влияет на динамику ГТР [19]. Кроме того, ремиссия реже встречается у женщин, чем у мужчин, однако при ее возникновении новое обострение у женщин встречается реже [82].

В наиболее длительном катамнестическом исследовании ГТР, охватившем период длительностью 40 лет, было показано, что после 50 лет ГТР встречается редко и часто сменяется недифференцированной соматизацией тревоги [64]. Эти изменения диагноза авторы связывают со сменой акцентов – снижением выраженности симптомов тревоги и актуализацией соматических проявлений в динамике расстройства.

Особого взгляда придерживается Akiskal, рассматривая ГТР в качестве экзacerbации тревожного темперамента. При выделении континуума выраженности тревожных состояний ГТР находится на полюсе наибольшей выраженности тревоги. В основе концепции лежит положение автора о генерализованном тревожном темпераменте как фундаментальном наследственно обусловленном поведенческом модуле, имеющем защитно-приспособительное значение [7].

Результаты Цюрихского эпидемиологического исследования свидетельствуют не только о хроническом, но и нередко рекуррентном течении ГТР. Исследование, проводившееся в течение более

20 лет, показало отсутствие значимых различий ГТР длительностью 2 недели, 1, 3 и 6 месяцев по показателям наследственной отягощенности, служебной дезадаптации, показателям коморбидности с депрессией и по суицидальному риску. Единственным отличием 6-ти месячных эпизодов от синдромов меньшей продолжительности является выраженная социальная дезадаптация. Авторы отмечают также, что более 50% всех эпизодов ГТР не превышает длительности 6 месяцев – диагностического критерия МКБ-10 и DSM-IV. При этом около 50% всех расстройств имеет рекуррентное течение со «светлыми» периодами, свободными от симптомов тревожного синдрома [10,11].

Как показывают результаты некоторых исследований, ГТР нередко предшествует развитию депрессивных расстройств. В этих случаях ГТР часто рассматривают в качестве первичного расстройства с развитием вторичной депрессии. При этом нередко нивелируется тот факт, что депрессия или субдепрессия (тоска или апатия) сопутствуют ГТР в большинстве случаев и скрыты более выраженной тревогой. Ретроспективные и проспективные исследования подтверждают данные наблюдения, свидетельствуя о ГТР, как о факторе повышенного риска первого эпизода депрессии. Исследования показывают, что более чем у 50% больных, страдающих ГТР, в течение 2–4 лет развивался депрессивный эпизод [79]. В этой связи исследователи поднимают вопрос о возможности успешной профилактики депрессии при раннем выявлении и своевременном лечении ГТР.

Коморбидность ГТР с другими психическими расстройствами

По мнению большинства исследователей, коморбидность является фундаментальным признаком ГТР [34]. В этой связи рассмотрение ГТР как самостоятельной диагностической категории является предметом дискуссии. Исследования показывают, что свыше 90% всех пациентов, имевших диагноз ГТР, в течение жизни имели еще и другое психическое расстройство. [71, 78]. В национальном исследовании коморбидности, проведенном в США, наиболее высокая частота выявлена с большой депрессией (62,4%), затем – с дистимией (39,5%), алкоголизмом (37,6%), простой фобией (35,1%), социальной фобией (34,4%) и наркоманией (27,6%). В другом исследовании [39] было показано, что среди депрессивных расстройств, с наиболее частой коморбидностью с ГТР в течение жизни, и составившую в целом 84%, доминировал униполярный тип депрессии, превышающий биполярный тип в 4 раза. Коморбидность ГТР с депрессией сказывалась в повышении обращаемости пациентов за помощью к врачам. Так, при «чистом» ГТР обращаемость в течение года составила лишь 16%, при ГТР с униполярной депрессией – 31%, а с биполярным типом – 35,7%. По мнению Angst [10, 11], имеется отчетливая перекрываемость критериев ГТР, выделенных в МКБ-10 и в этой связи частая коморбидность с такими расстройствами, как биполярное расстройство второго типа, социальная фобия и обсессивно-компульсивное расстройство. В другом исследовании установлена патогенетическая связь

ГТР с психопатологически недифференцированным синдромом хронической усталости [25], что объясняет природу коморбидности с астеническими расстройствами.

Последствия ГТР

ГТР приводит к значительным экономическим затратам, включающим как прямые траты, связанные с оказанием медицинской помощи, так и не прямые (потеря и пропуски работы, снижение продуктивности) потери. В 2004 году в Европе эти затраты на каждый случай ГТР составили 1804 Евро, а рассчитанные на каждого пациента превышали стоимость любого другого тревожного расстройства [9].

У пациентов, страдающих ГТР, повышена обращаемость за помощью к врачам первичной практики, а также к врачам специализированной медицинской помощи [6], преимущественно к гастроэнтерологам и кардиологам [21, 29, 36, 80]. Высокая частота обращаемости к врачам различной специальности и проводимые в этой связи обследования, значительно повышают стоимость лечения. Кроме того, в таких случаях отмечается низкая выявляемость ГТР и нередко неадекватное лечение, что приводит к затяжному течению расстройства [31].

Между тем результаты ряда исследований подтвердили наличие патогенетической связи тревожных и ряда соматических расстройств, что говорит о серьезных медицинских последствиях, связанных с широким распространением тревоги. Ряд исследований, на основании анализа эпидемиологических и клинических данных, показали высокую распространенность некоторых соматических заболеваний у пациентов с тревожными расстройствами при сравнении с контрольными группами. [62, 76]. В частности, при ГТР выявлена значительно большая распространенность сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, респираторных расстройств, а также мигрени, чем в общей популяции. У мужчин при ГТР выявлены особо высокие показатели распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (20%). У женщин, страдающих ГТР, чаще выявляли желудочно-кишечные (62,5%), аллергические (52,1%), метаболические (27,1%) расстройства, мигрень (41,7%) и боль в спине (50%) [34]. Эти данные указывают на необходимость тщательного медицинского обследования и специализированного консультирования пациентов, страдающих тревожным расстройством, так же как на актуальность выявления и своевременного лечения тревожных расстройств в первичной и специализированной медицинской практике [4, 80, 81].

Скрининг ГТР

На основе критериев DSM-IV разработан и валидизирован опросник ГТР-7 (GAD-7) [42,46,68], который представляет собой шкалу, включающую семь вопросов. Пациенту предлагают оценить выраженность следующих проявлений в течение последних 2 недель:

- переживание тревоги, нервозность, ощущение «на грани срыва»;
- неспособность справиться с тревогой или ее контролировать;
- сильное беспокойство по различным поводам;

- трудность расслабиться;
- неусидчивость;
- раздражительность и несдержанность;
- тревожные предчувствия негативных событий.

Каждый симптом оценивают по выраженности от 0 до 3 баллов. Исследования показали высокую эффективность методики для скрининга генерализованного тревожного расстройства с чувствительностью – 89% и специфичностью – 82%. Средняя выраженность у больных ГТР составляет 14,4 балла.

Кроме того, показана высокая эффективность укороченной версии опросника (GAD-2) для скрининга ГТР в первичной медицинской сети [42]. В связи с разработкой DSM-V, предполагаемой к внедрению в практику в 2013 году на основании обоснованных изменений, предложена новая методика скрининга ГТР. Данная шкала включает поведенческие критерии избегающего поведения и оценку выраженности дезадаптации с исключением пунктов, находящихся в зависимости от выраженности состояния, в частности, затруднения контроля тревоги [8].

Фармакотерапия ГТР

Лечение ГТР направлено не только на устранение психических и соматических симптомов расстройства, но и на уменьшение дезадаптации, лечение коморбидных состояний, улучшение качества жизни и достижение полной ремиссии. Однако больные ГТР не всегда получают адекватное лечение. В частности, в США больные ГТР получают адекватную помощь в условиях первичной медицинской сети лишь в 35,2%, а в условиях психиатрической практики – в 56,6% [22, 74].

Лечение препаратами с подтвержденной эффективностью

Эффективность препаратов в лечении ГТР подтверждена рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями, проведенными в нескольких группах: бензодиазепиновые транквилизаторы, азапионы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), антигистаминные препараты, модуляторы кальциевых каналов и атипичные нейрорептики. Следует отметить, что многие препараты, эффективные в лечении ГТР, не имеют официально утвержденных показаний. [15, 17].

Анксиолитики

В лечении ГТР эффективны бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, алпразолам и лоразепам) и азапион (буспирон). В частности, в 4 недельном двойном слепом исследовании показана сходная высокая эффективность буспилона и диазепама при сравнении с плацебо [58, 70]. Исследователи показали, что диазепам лучше влияет на соматические симптомы, а буспирон – более эффективен при когнитивных и межличностных проблемах. Следует отметить, что большинство исследователей рекомендует назначать бензодиазепиновые транквилизаторы короткими курсами (до 3 недель), чтобы

минимизировать возможность формирования зависимости и толерантности – характерных негативных эффектов данной группы препаратов.

Антигистаминовый препарат гидроксизин, обладая отчетливым анксиолитическим эффектом, в меньшей мере обладает побочными эффектами бензодиазепиновых транквилизаторов. Его эффективность в лечении ГТР также была подтверждена в плацебо контролируемом исследовании [45].

Антидепрессанты

Традиционным в отечественной психиатрии тактикой лечения тревожных расстройств являлось применение антидепрессантов с седативным эффектом, прежде всего – амитриптилина, миансерина, тразодона [5]. Несмотря на несомненную эффективность при тревожных расстройствах, подтвержденную многими исследованиями, в последние годы этим препаратам уделяется все меньше внимания. В плацебо контролируемых исследованиях терапевтической динамики ГТР подтверждена эффективность нескольких антидепрессантов, относящихся к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) [22,23]. Венлафаксин из группы СИОЗСН является первым антидепрессантом, утвержденным FDA для лечения ГТР. В 8 недельном исследовании, проведенном среди 349 амбулаторных больных ГТР, венлафаксин в дозе 225 мг оказался более эффективным, чем плацебо [35]. Дулоксетин – другой антидепрессант из группы СИОЗСН – также утвержден для лечения ГТР. Его эффективность была подтверждена в 4 крупных исследованиях [40, 65]. Кроме того, проведены сравнительные исследования дулоксетина с плацебо и дулоксетина с венлафаксином, подтвердившие преимущества препарата. Препарат из группы СИОЗС пароксетин также утвержден FDA для лечения ГТР на основании ряда исследований, подтвердивших его высокую эффективность при сравнении с плацебо [55].

Кроме того, в нескольких исследованиях установлена эффективность эсциталопрама и циталопрама – антидепрессантов из группы СИОЗС [27, 43]. Имеются также немногочисленные исследования, подтвердившие эффективность таких антидепрессантов, как бупропион, миртазапин, нефазодон [20, 26, 30]. Недавно проведенный метаанализ результатов исследования эффективности различных психофармакологических препаратов подтвердил преимущества антидепрессантов (сертралин, флуоксетин, дулоксетин и эсциталопрам) в лечении и профилактике обострений ГТР. Однако в плане переносимости по небольшому числу отказов от лечения их превзошел прегабалин. В настоящее время антидепрессанты из групп СИОЗС и СИОЗСН рассматриваются в качестве препаратов первого выбора для лечения ГТР [13, 75]. Многие авторы отмечают эффективность небольших доз антидепрессантов, не требующих увеличения. Большинство пациентов (примерно 75%) с ГТР плохо реагируют на малые дозы антидепрессантов. При увеличении дозы СИОЗС и СИОЗСН возрастает риск развития гиперстимулирующего эффекта, сопровождающегося усилением тревоги, нарушением сна, вегетативными симптомами [5, 15].

Сравнительная эффективность анксиолитиков и антидепрессантов в лечении ГТР

Сравнение бензодиазепинового анксиолитика диазепама и антидепрессантов тразодона и имипрамина, показало, что эти препараты превосходят плацебо по своей эффективности [57]. У диазепама отмечен более быстрый положительный эффект, однако имипрамин превзошел его по эффекту к концу исследования, имея лучшие показатели по действию на психические симптомы тревоги. В 8 недельном исследовании пароксетин также был более эффективен, чем бензодиазепиновый транквилизатор в лечении ГТР [60].

Антипсихотические препараты (нейролептики)

В настоящее время ни один нейролептик не утвержден в качестве препарата, рекомендуемого для лечения ГТР. Однако клинические исследования указывают на их эффективность при некоторых резистентных к терапии вариантах. В частности, ряд исследований подтвердил эффективность таких нейролептиков, как кветиапин, zipразидон и оланзапин при сравнении с плацебо [53, 54, 56, 67].

Прегабалин

Прегабалин является структурным аналогом гамма-аминомасляной кислоты, которая выполняет в организме функцию ингибирующего медиатора ЦНС. Установлено, что ГАМК является основным нейромедиатором, участвующим в процессах центрального торможения. При этом под влиянием ГАМК активируются энергетические процессы мозга, повышается снабжение тканей кислородом, улучшается утилизация глюкозы и кровоснабжение.

Препарат прегабалин быстро всасывается, имеет линейный фармакокинетический профиль и период полураспада в плазме около 6 часов. Прегабалин не связывается с белками плазмы и выделяется почками неизмененным. При назначении высокой дозы (900 мг) и после отмены через 2–4 недели, не отмечено явлений абстинентного синдрома. Являясь модулятором альфа-2сигма кальциевых каналов прегабалин значительно превосходит эффект плацебо в лечении ГТР. Эффективность препарата доказана в сравнительных исследованиях с алпразоломом, лоразепамом и венлафаксином. Отчетливое начало действия препарата зарегистрировано на первой неделе лечения. В дальнейшем выявлен длительный и стабильный анксиолитический эффект без развития толерантности [24, 35, 47, 48, 51, 52]. В различных исследованиях применялись разные суточные дозы прегабалина – от 150 до 600 мг. При этом выделена наиболее эффективная доза, составляющая 300 мг/сут. Немногочисленные негативные эффекты препарата, чаще всего в виде сонливости и головокружения, проявляются преимущественно у больных пожилого возраста и при назначении неадекватно высоких доз. Наибольшими преимуществами прегабалин обладает при неэффективности антидепрессантов или при смене препарата в связи с развитием побочных эффектов. В таких случаях

назначение прегабалина, как правило, приводит к быстрой редукции тревоги. Следует отметить, что в отличие от большинства антидепрессантов прегабалин не ингибирует фермент цитохром P450 [75]. В этой связи он не имеет негативных лекарственных

взаимодействий с другими препаратами, в частности, с варфарином, что обеспечивает его безопасное применение в общей медицинской практике у больных ГТР и хроническими соматическими заболеваниями.

Список литературы

1. Аведисова А.С. Сложности и противоречия в диагностике генерализованного тревожного расстройства // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – № 10, 2, С. 28–33;
2. Богдан М.Н. Генерализованное тревожное расстройство: клиника, диагностика и лечение // Социальная и клин. психиатрия. – 2003. № 13 (3). – С. 89–96.
3. Вертоградова О.П., Поляков С.З., Степанов И.Л. и др. Распространенность и характеристика аффективных расстройств, выявленных при эпидемиологическом исследовании лиц работоспособного возраста // Ранняя диагностика и прогноз депрессий. М., МНИИП, 1990. – С. 5–15.
4. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. – М.: Практическая медицина, – 2011. – 431 с.
5. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: 1995. – 565 с.
6. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике // Рос. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 22. – С. 2–7.
7. Akiskal H.S. Toward a definition of generalized anxiety disorder as an anxious temperament type // Acta Psychiatr Scand. – 1998. – 98 (suppl 3). – P. 66–73.
8. American Psychiatric Association DSM-V Development, 2010, URL: dsm5.org (дата обращения – 22.12.12).
9. Andlin-Sobocki P, Wittchen H. Cost of anxiety disorders in Europe // Eur. J. Neurol. – 2005. – 12 (Suppl.). – P. 39–44.
10. Angst J., Gamma A., Baldwin D.S. et al. The generalized anxiety spectrum: prevalence, onset, course and outcome // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2009. – 259(1). – P. 37–45.
11. Angst J., Gamma A., Joseph Bienvenu O. et al. Varying temporal criteria for generalized anxiety disorder: prevalence and clinical characteristics in a young age cohort // Psychol Med. – 2006. – 36(9). – P. 1283–1292.
12. Angst J., Vollrath M. The natural history of anxiety disorders // Acta Psychiatr. Scand. – 1991. – 84, 446–452.
13. Baldwin D., Woods R., Lawson R. et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis // BMJ. – 2011. – 342:d1199doi:10.1136/bmj.d1199.
14. Ballenger J.C., Davidson J.R., Lecrubier Y. et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety // J. Clin Psychiatry. – 2001. – 62 (Suppl 11). – P. 53–58.
15. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. First Revision // The World Journal of Biological Psychiatry. – 2008. – 9(4). – P. 248–312.
16. Blazer D.G., Hughes D., George L. et al. Generalized anxiety disorder // In Robins, Regier eds. Psychiatric disorders in America. – NY: The Free Press. – 1991. – P. 180–203.
17. Bleakle S. Anxiety disorders – the pharmacological management // Hospital Pharmacist. – 2006. 13: 119–122.
18. Boden J.M., Fergusson D.M., Horwood L. Anxiety disorders and suicidal behaviors in adolescence and young adulthood: findings from a longitudinal study // Psychol. Med. – 2007, 62, 1249–1257.
19. Bruce S.E., Yonkers K.A., Otto M.W. et al. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence of GAD // Am. J. Psychiatry. – 2005. – 162, 1179–1187.
20. Bystritsky A., Kerwin L., Feusner J.D. et al. A pilot controlled trial of bupropion versus escitalopram in GAD // Psychopharmacol. Bull. – 2008, 41, 1, 46–51.
21. Carter C., Maddock R. Chest pain in generalized anxiety disorder // Int. J. Psychiatr. – 1992. – 22, 291–298.
22. Davidson J.R. First-line pharmacotherapy approaches for generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatr. – 2009. – 70, 2, 25–31.
23. Davidson J.R., Zhang W., Connor K.M. A psychopharmacological treatment algorithm for generalized anxiety disorder (GAD) // J. Psychopharmacol. – 2010. – 24, 3.
24. Feltner B. et al. Long term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder // International Clinical Psychopharmacology. – 2008. – V. 23 (1). – P. 18–28.
25. Fischler B., Cluydts R., De Gucht V. et al. Generalized anxiety disorder in chronic fatigue syndrome // Acta Psychiatr Scand. – 1997; 95: 405–413.
26. Gambi F., DeBerardis D. Mirtazapine treatment of GAD: a fixed dose, open label study // J. Psychopharmacol. – 2005, 19, 5, 483–487.
27. Goodman W.K., Bose A., Wang Q. Treatment of GAD with escitalopram: pooled results // J. Affect. Dis. – 2005. – 87, 2–3, 161–167.
28. Grant B.F., Hasin D.S., Stinson F.S. et al. Prevalence, correlates, comorbidity and comparative disability of DSM-IV GAD in the USA: results from the National Comorbidity Survey // Psychol. Med. – 2005. – 35, 12, 747–759.
29. Harter M., Conway K.P., Merikangas K.R. Associations between anxiety disorders and physical illness // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2003, 253, 313–320.
30. Hedges D.W., Reimherr F.W., Strong R.E. et al. An open trial of nefazadone in adult patients with GAD // Psychopharmacol. Bull. – 1996. – 32, 4, 671–676.
31. Hoffman D.L., Dukes E.M., Wittchen H.U. Human and economic burden of generalized anxiety disorder // Depression and anxiety. – 2006. – 0: 1–19.
32. Hunt C., Slade T., Andrews G. GAD and major depression comorbidity in the National Survey // Depres. Anxiety. – 2004. – 20, 1, 23–31.
33. Jetty P.V., Charney D.S., Goodard A.W. Neurobiology of generalized anxiety disorder // Psychiatr. Clin. North Am. – 2001. – 24, 75–98.
34. Judd L.L., Kessler R.C., Paulus M.P. et al. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study // Acta Psych. Scand. – 1998. – 98, Sup. 393, 6–11.
35. Kasper et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial // International Clinical Psychopharmacology. – 2009, 24: 87–96.
36. Kennedy B., Schwab J. Utilization of medical specialists by anxiety disorders patients // Psychosomatics. – 1997. – 38, 109–112.
37. Kessler R.C., Brandenburg N., Lane M. et al. Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from National Comorbidity Survey Replication // Psychol Med. – 2005. – 35: 1073–1082.
38. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al. Prevalence, severity and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in NCSR // Arch. Gen. Psychiatr. – 2005. – P. 62, 617–627.
39. Kessler R.C., Keller M.B., Wittchen H.U. The epidemiology of generalized anxiety disorder // Psychiatr Clin North Am. – 2001. – 24: 19–39.
40. Koponen H., Allgulander C., Erickson et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of anxiety disorder: implication for primary care // Prim. Care Comp. J. Clin. Psychiatry. – 2007, 9, 2, 00–107.
41. Krasucki C., Howarf R., Mann A. The relationship between anxiety disorders and age // Int J. Geriatr Psychiatry. – 1998; 13 (2):79–99.
42. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection // Ann Intern Med. – 2007; 146: 317–325.
43. Lenze E.J., Mulsant B.H., Shear M.K. et al. Efficacy and tolerability of citalopram in the treatment of late life anxiety disorders // Am. J. Psychiatry. – 2005. – 162, 1, 146–150.
44. Leon A.C., Olsson M., Broadhead W.E. et al. Prevalence of mental disorders in primary care: implication for screening // Arch Fam Med. – 1995. – 4: 857–861.
45. Llorca P.M., Spadone C., Sol O., et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of GAD // J. Clin. Psychiatr. – 2002, 63, 11, 1020–1027.
46. Lowe B., Decker O., Muller S. et al. Validation and standardization of the generalized anxiety disorder screener (GAD-7) in the general population // Med. Care. – 2008, 46, 3, 266–274.
47. Montgomery et al. The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia // Int. Clin. Psychopharmacology. – 2009, 24:214–222.
48. Montgomery S.A., Tobias K., Zornberg G.L., et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of GAD: a 6-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine // J. Clin. Psychiatr. – 2006, 67, 5, 771–782.
49. Montgomery S.A. Pregabalin for the treatment of GAD // Expert Opin. Pharmacother. – 2006, 7, 15, 2139–2154.
50. Olsson M., Fireman B., Weissman M.M. et al. Mental disorders and disability among patients in primary care group practice // Am J. Psychiatry. – 1997; 154: 1734–1740.
51. Owen R.T. Pregabalin: its efficacy, safety and tolerability profile in GAD // Drugs Today. – 2007, 43, 9, 601–610.
52. Pande A.C., Crocatt J.G., Feltner D.E. et al. Pregabalin in GAD: a placebo-controlled study // Am. J. Psychiatry. – 2003, 160, 3, 533–540.
53. Pandina G.J., Canuso C.M., Turkoz I. et al. Adjunctive risperidone in the treatment of GAD // Psychopharmacol Bull. – 2007, 40, 3, 41–57.
54. Pollack M.H., Simon N.M., Zalta A.K. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory GAD: a placebo controlled study // Biol. Psychiatry. – 2006, 59, 3, 211–215.
55. Pollack M.H., Zaninelli R., Goddard A., et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatr. – 2001, 62, 5, 350–357.
56. Rickels et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. A four week, double-blind, multi-center, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // Arch Gen Psychiatry. – 2005. – Vol 62. – P. 1022–1030.
57. Rickels K., Downing R., Schweizer E. et al. Antidepressants in the treatment of GAD: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatr. – 1993, 50, 11, 884–895.
58. Rickels K., Wiseman K., Norstad N. et al. Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled study // J. Clin. Psychiatry. – 1982, 43, 12, 81–86.
59. Risa B. Weissberg. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course // J. Clin Psychiatry. – 2009; 70 (suppl. 2): 4–9.
60. Rocca P., Fonzo V., Scotta M. et al. Paroxetine efficacy in the treatment of GAD // Acta Psychiatr. Scand. – 1997, 95, 5, 444–450.
61. Rodgers B.F., Weissberg R.B., Pagano M.E. et al. Characteristics and predictors of full and partial recovery from GAD in primary care patients // J. Nerv. Ment. Dis. – 2006, 194, 2, 91–97.

62. Rogers M.P., White K., Warshaw M.G. et al. Prevalence of medical illness in patients with anxiety disorders // *Int. J. Psychiatr. Med.* – 1994, 24, 83–96.
63. Roy-Byrne P.P., Wagner A. Primary care perspectives on generalized anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004; 65 (suppl 13): 20–26.
64. Rubio G., Lopes-Ibor J.J. Generalized anxiety disorder: a 40-year follow-up study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2007; 115: 342–359.
65. Rynn M., Russell J., Erickson J. et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder // *Depres. Anxiety.* – 2008, 25, 3, 182–189.
66. Sareen J., Cox B.J., Affifi T. et al. Anxiety disorders and risk of suicidal ideation and suicide attempts: a population based, longitudinal study of adults // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 2005, 62, 1249–1257.
67. Snyderman S.H., Rynn M.A., Rickels K. Open-label pilot study of ziprasidone for refractory GAD // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2005, 25, 5, 497–498.
68. Spitzer R., Kroenke K., Williams J., et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder // *Arch. Int. Med.* – 2006, 166, 1092–1097.
69. Stein M.B., Heimberg R.G. Well-being and life satisfaction in GAD: comparison to major depressive disorder in a community sample // *J. Affect. Dis.* – 2004, 79, 161–166.
70. Taylor D.P., Eison M.S., Riblet L.A. et al. Pharmacological and clinical effects of buspirone // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1985, 23, 687–694.
71. Terrie E., HoneaLee H., Avshalom C. et al. Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a Birth cohort followed prospectively to age 32 years // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007; 64 (6): 651–660.
72. Ustun T.B., Sartorius N. Mental Illness in General Health Care. An International Study // WHO, Wiley&Sons. – 1995.
73. Van Praag H.M. Anxiety and increased aggression as pacemakers of depression // *ActaPsychiatr Scand.* – 1998; 98 (suppl. 393): 81–88.
74. Wang P.S., Berglund P., Kessler R.C. Recent care of common mental disorders in the United States // *J. Gen. Intern. Med.* – 2000, 15, 5, 284–292.
75. Wensel T.M., Powe K.W., Cates M.E. Pregabalin for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder // *The Annals of Pharmacotherapy.* – 2012. – March. – V. 46. – P. 424–429.
76. Wise M.G., Taylor S.E. Anxiety and mood disorders in medically ill patients // *J. Clin. Psychiatry.* – 1990, 51, 1, 27–32.
77. Wittchen H.U., Carter R.M., Pfister H. et al. Disabilities and quality of life in pure and comorbid GAD and major depression in a national survey // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 15, 319–328.
78. Wittchen H.U., Zhao S., Kessler R.C. et al. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey // *Arch Gen Psychiatry.* – 1994; 51:355–364.
79. Wittchen H.U. Generalized anxiety disorder – a risk factor for depression? // *Int. J. Met. Psych. Res.* – 2006, 10, 1, 52–57.
80. Wittchen H.U. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society // *Depress Anxiety.* – 2002; 16 (4): 162–171.
81. Wittchen H.U. Recognition and management of anxiety symptoms // *Brit. J. Psychiatr.* – 1998, 173, suppl. 34, 1–3.
82. Yonkers K.A., Bruce S.E., Dyck I.R. et al. Chronicity, relapse and illness: course of panic disorder, social phobia and GAD // *Depres. Anxiety.* – 2003, 17, 3, 173–179.
83. Yonkers K.A., Dyck I.R., Warshaw M. et al. Factors predicting the clinical course of GAD // *Br. J. Psychiatr.* – 2000, 176, 544–549.

Generalized Anxiety Disorder: the Problems of Diagnosis, Prognosis and Psychopharmacotherapy

Veltishchev D.Yu., Marchenko A.S.

Moscow Research Institute of Psychiatry MoH RF, Russia

SUMMARY: The article is the literature review of the recent studies on psychopathology, epidemiology, prognosis and pharmacotherapy of generalized anxiety disorder (GAD). The special attention has been paid to screening, diagnosis and comorbidity of GAD. The questions of differential psychopharmacotherapy are also discussed with the accent on pregabalin effects.

KEY WORDS: Generalized anxiety disorder, prevalence, screening, diagnosis, comorbidity, prognosis, psychopharmacotherapy, pregabalin

Анонс

К 50-летию юбилею отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии Минздрава под редакцией профессора С.Н. Мосолова вышел в свет очередной сборник оригинальных работ “Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике)”. Освещаются теоретические и практические аспекты применения новых медикаментозных и нелекарственных методов лечения психических расстройств. Особое внимание уделяется систематическому анализу данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отвечающих требованиям доказательной медицины, с целью обобщения этих сведений в виде конкретных клинических рекомендаций, терапевтических алгоритмов и практических советов по ведению отдельных категорий психически больных. Из этих же практических соображений по каждому психофармакологическому классу приводятся клинко-биологические классификации, современные научные данные по фармакодинамике и фармакокинетике препаратов.



Книга содержит несколько глав по терапии основных психических заболеваний, включая шизофрению, рекуррентную депрессию, биполярное аффективное расстройство, тревожные расстройства, а также главы по резистентности и интолерантности к психофармакотерапии и по нелекарственным методам терапии. Последняя целиком посвящена современным методам стимуляции мозга – электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции. Каждую главу предваряет обзорная статья по проблеме с приведением данных систематических обзоров (метаанализов) и имеющихся в доступной литературе РКИ. В ней также даются необходимые сведения по основным группам применяемых при этом заболеваниях психотропных препаратов. В каждом разделе приводятся также результаты собственных терапевтических исследований по оценке сравнительной эффективности и переносимости новых лекарственных средств и методов лечения на различных этапах терапии.

Книга предназначена прежде всего для практических врачей-психиатров, но также будет интересна научным сотрудникам, преподавателям ВУЗов, неврологам, фармакологам и врачам других специальностей.

Книгу можно приобрести в интернет-магазине. Электронный адрес: <http://www.mbookshop.ru>.

Редакция