

Современная стратегия фармакотерапии генерализованного тревожного расстройства

По материалам международной неврологической конференции «Нейросимпозиум» (11-13 сентября 2018 года, г. Одесса)

Согласно результатам эпидемиологических исследований, частота ГТР составляет 5-7%, а у пациентов неврологических, психосоматических стационаров и амбулаторий эта патология выявляется в 8-12% случаев. Среди различных форм тревожных расстройств ГТР занимает значительную долю – от 12 до 25% и является наиболее распространенным у больных общей медицинской практики. Данные расстройства серьезно влияют на трудоспособность и социальную активность, связаны со значительными экономическими потерями как для общества, так и для пациентов.

ГТР характеризуется избыточной тревогой и переживаниями по отношению к большому числу событий или видов активности (работа, семья, окружение), сопровождается сильным беспокойством, быстрой утомляемостью, раздражительностью, трудностями в концентрации внимания, мышечным напряжением и нарушениями сна. С этого начал свой доклад кандидат медицинских наук **Сергей Георгиевич Бурчинский**.

Далее докладчик остановился на сложном патогенезе ГТР. По современным представлениям, развитие тревоги не является результатом дисфункции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает возникновение системного регуляторного дисбаланса различных нейромедиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации. Ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса занимает ослабление ГАМК-ергической системы – совокупности взаимосвязанных тормозных нейронов, секретирующих в качестве трансмиттера γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), – основного регулятора тормозных процессов в центральной нервной системе (ЦНС) (рис. 1). Именно нарушения ГАМК-зависимых процессов в ЦНС опосредуют последующую дисфункцию серотонин-, катехоламин-, пептидергических и других нейромедиаторных систем, приобретающих при дальнейшем развитии и прогрессировании тревожных расстройств роль самостоятельных патогенетических механизмов.



Рис. 1. ГАМК – основной регулятор тормозных процессов в ЦНС

В итоге решающим фактором формирования клинической картины ГТР является системный нейромедиаторный дисбаланс как между различными возбуждающими (норадреналин, глутамат, ряд нейропептидов) и тормозными (ГАМК, аденозин) нейромедиаторными системами, так и между регионами ЦНС – корой и подкорковыми структурами. Именно поэтому наиболее эффективными инструментами фармакотерапии ГТР должны быть лекарственные средства, оказывающие воздействие на определенные универсальные механизмы, регулирующие взаимосвязь отдельных нейромедиаторов и их физиологические эффекты.

Лектор подробно рассмотрел современную стратегию лечения ГТР. В середине XX века золотым стандартом лечения тревожных состояний оставались транквилизаторы бензодиазепинового ряда. Автор подчеркнул, что по мере накопления клинического опыта применения «классических» бензодиазепинов все большее внимание стало уделяться их побочным

эффектам. Так, они нередко перекрывают достоинства данных препаратов, приводя к развитию серьезных осложнений и, в итоге, к отмене лечения.

Среди основных недостатков применения бензодиазепинов следует отметить следующие:

- психомоторная заторможенность, вялость, сонливость;
- миорелаксация, физическая слабость;
- когнитивные нарушения;
- нарушения координации, головокружение;
- депрессия;
- толерантность и зависимость (после 1-2 мес приема);
- синдром отмены;
- тератогенное действие;
- высокий потенциал межлекарственного взаимодействия;
- сложности в прописывании.

Однако бензодиазепины могут применяться с целью коррекции острых проявлений тревоги краткосрочными курсами (до 2 нед).

С.Г. Бурчинский отметил, что в последнее время значительную популярность в лечении ГТР завоевали антидепрессанты – за счет своего более широкого действия на нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез ГТР (адрено-, серотонин-, дофаминергические). В то же время часто прописываемые с этой целью в отечественной практике трициклические антидепрессанты (ТЦА) не могут рассматриваться как препараты выбора для лечения ГТР в силу ряда причин:

- недостаточная избирательность фармакологического действия и узость терапевтического индекса, что обуславливает значительное число побочных эффектов, в том числе серьезных: холинолитических, кардиотоксических, гематологических, психотических, судорожного синдрома, увеличения массы тела, аллергических реакций, отсутствия направленного вегетостабилизирующего эффекта и др.;
- неблагоприятное влияние на когнитивные функции;
- необходимость титрования дозы (нередко весьма сложного);
- обширный потенциал межлекарственных взаимодействий (соответственно, возрастание риска побочных реакций и непрогнозируемых результатов лечения);
- наличие значимых возрастных сдвигов в фармакодинамике и фармакокинетике (нежелательно применять у пациентов пожилого и старческого возраста);
- сложности в организации амбулаторного лечения и достижении комплаенса;
- наличие значительной популяции рефрактерных пациентов.

Лектор обратил внимание на то, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) сегодня по-прежнему являются весьма популярными в лечении ГТР. Этому способствовала высокая эффективность данных препаратов в сочетании с благоприятными характеристиками безопасности.

В то же время СИОЗС при всей своей клинической ценности не могут рассматриваться в качестве универсального средства терапии ГТР вследствие таких основных причин:

- наличие определенной популяции пациентов, рефрактерных к терапии препаратами;



С.Г. Бурчинский

- проявление у ряда больных таких нежелательных эффектов, как седация, нарушения сексуальной функции, а в ряде случаев – более или менее выраженное холинолитическое действие;
- длительность наступления противотревожного действия: конец 2-й – начало 3-й недели терапии;
- достаточно высокая стоимость препаратов нового поколения.

Докладчик подчеркнул, что упомянутую проблему полностью не решило и создание антидепрессантов нового поколения – ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). С точки зрения эффективности при лечении ГТР данные препараты действительно в определенных ситуациях превосходят и ТЦА, и СИОЗС. Тем не менее по критерию безопасности и переносимости ИОЗСН уступают даже СИОЗС, поскольку приводят к развитию:

- побочных реакций, связанных с гиперактивацией серотониновой системы (головная боль, головокружение, нарушения сна, тремор, тревожность, диспепсия, сексуальные расстройства, а при передозировке – серотониновый синдром);
- адренергических эффектов (артериальная гипертензия, запоры и др.);
- выраженного синдрома отмены.

Именно поэтому применение данных средств нельзя считать оптимальным выбором у многих категорий пациентов с тревожными расстройствами (страдающие кардиологическими, психосоматическими заболеваниями, нарушениями мозгового кровообращения; лица пожилого возраста и т.д.).

В связи с этим в последнее время интересы нейрофармакологов и клиницистов направлены на поиски альтернативных возможностей фармакотерапии ГТР среди препаратов других классов. Так, важными шагами стали разработка и внедрение в клиническую практику принципиально нового лекарственного средства для лечения тревожных расстройств – прегабалина.

Прегабалин – препарат из группы антиконвульсантов, изначально предложенный для лечения эпилепсии. Однако в дальнейшем выяснилось, что наибольшие клинические перспективы связаны с его применением в качестве инструмента фармакотерапии ГТР, а также различных болевых синдромов.

По своему химическому строению прегабалин является структурным аналогом ГАМК, однако не проявляет характерной для подобных средств способности связываться с ГАМК-рецепторами всех типов, влиять на метаболизм или обратный захват ГАМК. Вместе с тем прегабалин обладает уникальным механизмом действия с точки зрения интегративного влияния на нейромедиаторный дисбаланс при ГТР. Данный препарат связывается с α_2 - σ -рецепторами потенциал-зависимых кальциевых каналов N-типа в условиях

Початок на попередній стор.

выраженной деполяризации нейрона. В результате происходит блокада транспорта ионов Ca^{2+} внутрь патологически возбужденных нейронов (но не при физиологической деполяризации), что приводит к торможению выброса основных возбуждающих медиаторов — глутамата, субстанции Р и норадреналина, то есть основных медиаторов, участвующих в патогенезе тревожных расстройств (рис. 2). Данное действие проявляется на уровне коры, а также нижележащих структур мозга (миндалины, гиппокамп, гипоталамус, мозжечок). Таким образом, в отличие от «локального» воздействия на отдельные звенья нейромедиаторного дисбаланса при ГТР, как ГАМК (бензодиазепины), прегабалин действует по принципу «ключ в замке». То есть препарат оказывает влияние на универсальный механизм формирования тревожной симптоматики — гиперактивацию мембранных Ca^{2+} -каналов — и тем самым способствует комплексной коррекции возникающего нейромедиаторного дисбаланса за счет снижения активности упомянутых основных «медиаторов» тревоги. Следовательно, с фармакологической точки зрения прегабалин не имеет аналогов среди других препаратов для лечения тревожных расстройств.

Кроме того, прегабалин характеризуется благоприятными фармакокинетическими параметрами — линейной кинетикой, быстрым достижением максимальных концентраций в крови (в пределах 1 ч), быстрым выведением ($T_{1/2}$ — 6,3 ч), отсутствием риска кумуляции и практическим отсутствием активных метаболитов (повышение прогнозируемости терапии).

В клинической практике эффективность прегабалина в лечении ГТР была подтверждена в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (Pande A.C. et al., 2003; Pohl R.B. et al., 2005; Rickels K. et al., 2005; Montgomery S.A. et al., 2006). Длительность терапии составляла 4–6 нед. Помимо этого, доказано наличие у прегабалина противоречивого эффекта при лечении сроком до 26 нед (Fetner N.J. et al., 2008). С.Г. Бурчинский подчеркнул,

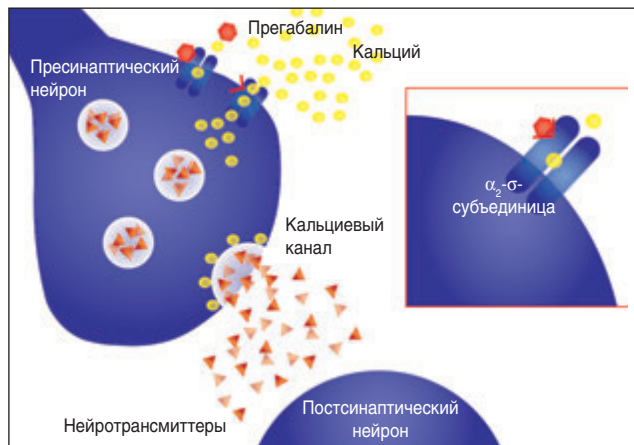


Рис. 2. Уникальный механизм действия прегабалина

что эффективная доза прегабалина может колебаться в достаточно широком диапазоне — от 150 до 600 мг/сут, что позволяет максимально индивидуализировать лечение. Прегабалин эффективно устраняет как психические, так и соматические симптомы тревоги, а также нарушения сна в рамках ГТР. Наличие вегетостабилизирующего действия также выгодно отличает его от других медикаментов, в первую очередь бензодиазепинов. Наконец, исключительно ценным в клиническом плане следует назвать максимально раннее начало проявления анксиолитического действия прегабалина — уже на 1-й неделе терапии, что способствует максимальному достижению комплаенса и субъективно крайне важно для пациентов (Montgomery S.A. et al., 2006; Feltner D. et al., 2008). В то же время при лечении антидепрессантами терапевтический эффект при ГТР наступает только к концу 2-й — началу 3-й недели лечения, в то время как на 1-й неделе возможно резкое обострение тревожной симптоматики, что весьма тяжело переносится пациентами (Nutt D.J., 2005).

Еще одной ценной клинической характеристикой прегабалина является возможность его применения не только в монотерапии, но и в качестве средства, усиливающего анксиолитические эффекты препаратов

СИОЗС и ИОЗСН или способствующего преодолению резистентности к ним (Weaver J.J. et al., 2008; Rickels K. et al., 2012).

Лечение прегабалином имеет достаточно благоприятные характеристики безопасности. Наиболее частыми побочными эффектами, отмеченными при его применении, являлись сонливость и головокружение, достаточно редкими (менее 4%) — незначительное повышение веса, эмоциональная лабильность, диспепсические расстройства и астения. В недавно проведенном масштабном исследовании, посвященном оценке длительной (1 год) терапии прегабалином (150–600 мг/сут), были подтверждены высокая степень безопасности препарата, отсутствие серьезных побочных эффектов, изменений лабораторных показателей, электрокардиограммы и др. (Montgomery S.A. et al., 2013). Это позволяет утверждать, что медикаментозное лечение прегабалином переносится хорошо. Лектор отметил, что результаты фармакотерапии прегабалином, полученные Всемирной федерацией обществ биологической психиатрии (WFSBP, 2008), позволили включить его в рекомендации по лечению ГТР в качестве препарата первого выбора (Bandelow B. et al., 2008) наряду с СИОЗС (эсциталопрам, пароксетин, сертралин) и ИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин) (класс рекомендации А, уровень доказательности 1).

Таким образом, можно сделать вывод, что ГТР является одной из самых проблемных в фармакотерапевтическом плане форм тревожных расстройств и в то же время наиболее социально значимой. Именно поэтому внедрение прегабалина (препарата Линбаг) в схемы лечения ГТР в нашей стране можно оценивать как важный шаг в решении одной из ведущих медицинских проблем современности.

Подготовила **Мирослава Матусова**

Информация для специалистов сферы здравоохранения.

3-14-ЛИН-РЕЦ-0319

Анкета читателя

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.**

**Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Неврологія, психіатрія,
психотерапія»**

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Неврологія, психіатрія, психотерапія»?

Назовите три лучших материала номера

1.
2.
3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Неврологія, психіатрія, психотерапія»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

ЛІНБАГ — НАЙДОСТУПНІШИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПРЕГАБАЛІН¹

- перша лінія терапії нейропатичного болю²
- препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу³
- швидке регресування симптомів тривоги⁴

Територія спокою



Показання. Епілепсія. Препарат Лінбаг призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. **Генералізований тривожний розлад.** Препарат Лінбаг призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. **Нейропатичний біль.** Препарат Лінбаг призначають для лікування нейропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. **Генералізований тривожний розлад.** Доза, яку розділяють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переоцінювати необхідність продовження лікування. Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від ефективності та переносимості препарату окремим пацієнтам дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНБАГ (Pregabalin).** **Склад:** діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 75 мг, або 150 мг, або 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль. Генералізований тривожний розлад. Епілепсія. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Лінбаг дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Даних немає. РП № UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08, заявник ТОВ "Сандоз Україна".

1. <http://pharmxplorer.com.ua> — для порівняння використовуються ціни дистриб'юторів в перерахуванні на 1 день лікування, липень 2018 р.
2. Attal. N. et al., EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep; 17(9):1113-1123.
3. BORWIN BANDELOW. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive — compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012.
4. О.А. Левада. Прегабалін: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства. НейроNEWS 1 (20) 2010.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua.

ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).