

ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО: ДИАГНОСТИКА, КОМОРБИДНОСТЬ И ЛЕЧЕНИЕ

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО

Рассмотрены симптомы, диагностика и методы лечения генерализованных тревожных расстройств. Даны рекомендации по фармакотерапии этой группы психопатологических состояний.

Ключевые слова: тревога, депрессия, генерализованное тревожное расстройство, анксиолитики, буспирон.

Под термином «тревога» обычно понимают опасения, которые чрезмерны по отношению к переживаемой пациентом жизненной ситуации. В настоящее время общепризнанной стала точка зрения, что тревожные расстройства — это группа близких, но вместе с тем феноменологически и этиопатогенетически различающихся психопатологических состояний. В соответствии с DSM-V, к первичным тревожным расстройствам отнесены паническое расстройство, агорафобия без панического расстройства, специфические фобии, социальная фобия, сепарационное стрессовое расстройство, селективный мутизм и генерализованное тревожное расстройство (табл. 2). Вторичные тревожные расстройства могут возникать вследствие других заболеваний, таких как эпилепсия или болезни органов дыхания (табл. 1). Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), посттравматическое стрессовое расстройство выделены в отдельные группы [2].

ДИАГНОСТИКА

Генерализованное тревожное расстройство характеризуется частыми или постоянными опасениями, которые возникают по поводу реальных событий или обстоятельств, вызывающих озабоченность человека, но явно чрезмерны по отношению к ним. Больные могут не осознавать чрезмерность своих опасений, однако выраженная тревога вызывает у них дискомфорт. Для того чтобы диагностировать генерализованное тревожное расстройство, необходимо, чтобы указанные симптомы отмечались достаточно часто на протяжении не менее 6 месяцев, тревога

Таблица 1. Заболевания, сопровождающиеся хроническим тревожным синдромом

Группа заболеваний	Болезни
Эндокринопатии	Тиреотоксикоз, гипотиреоз, тиреоидит, сахарный диабет, феохромоцитома
Желудочно-кишечные заболевания	Язвенная болезнь, синдром раздраженной кишки, целиакия
Респираторные заболевания	Бронхиальная астма, ХОБЛ
Сердечно-сосудистые заболевания	Стенокардия, пролапс митрального клапана
Неврологические заболевания	Эпилепсия, деменции, болезнь Паркинсона, мигрень, фибромиалгия и другие хронические болевые синдромы
Инфекционные заболевания	ВИЧ-инфекция, туберкулез
Другие	Онкологические заболевания, ожирение, синдром хронической усталости

не поддавалась контролю и, кроме того, выявлялось не менее трех из шести соматических или когнитивных симптомов, в том числе ощущение беспокойства, быстрая утомляемость, мышечное напряжение или мышечные боли, инсомния. Симптомы генерализованного тревожного расстройства часто наблюдаются у больных, обращающихся к врачам общей практики по поводу астении, нарушения сна, головокружения, разнообразных болевых синдромов, проявлений вегетативной дисфункции, при этом это хроническое состояние, так как у большинства больных симптомы отмечались на протяжении многих лет до установления диагноза.

Генерализованное тревожное расстройство следует дифференцировать с другими психическими, соматическими, эндокринными, метаболическими, неврологическими заболеваниями. При установлении диагноза следует иметь в виду возможность сочетания с другими

Таблица 2. Диагностические критерии генерализованного тревожного расстройства (DSM V)

А. Чрезмерные тревога или беспокойство (тревожные ожидания), связанные с рядом событий или действий (например, работой или учебой) и отмечающиеся большую часть времени на протяжении не менее 6 месяцев
Б. Данное беспокойство с трудом поддается произвольному контролю
В. Тревога и беспокойство сопровождаются не менее чем тремя из шести следующих симптомов (причем по крайней мере некоторые симптомы присутствуют большую часть времени на протяжении последних 6 месяцев): 1. Двигательное беспокойство, ощущение взвинченности, состояние на грани срыва 2. Быстрая утомляемость 3. Нарушение концентрации внимания 4. Раздражительность 5. Мышечное напряжение 6. Нарушения сна (затруднения засыпания и поддержания сна, беспокойный сон, неудовлетворенность качеством сна)
Г. Тревога, беспокойство, соматические симптомы вызывают клинически значимый дискомфорт или нарушают жизнедеятельность больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах функционирования
Д. Нарушения не вызваны прямым физиологическим действием экзогенных веществ (в том числе веществ, вызывающих зависимость, или лекарственных препаратов) или общим заболеванием (например, гипертиреозом), а также не отмечаются только при возникновении аффективных расстройств, психотического расстройства и не связаны с общим расстройством развития
Е. Данные нарушения нельзя лучше объяснить другим психическим расстройством, например тревога или беспокойство не связаны только с наличием панических атак (как при паническом расстройстве), возможностью попасть в неловкое положение на публике (как при социальной фобии), возможностью заражения (как при ОКР), пребыванием вне дома (как при сепарационном тревожном расстройстве), увеличением веса (как при нервной анорексии), наличием многочисленных соматических жалоб (как при соматизированном расстройстве), возможностью развития опасного заболевания (как при ипохондрии), обстоятельствами психотравмирующего события (как при посттравматическом стрессовом расстройстве)

тревожными расстройствами: паническим расстройством, фобиями, обсессивно-компульсивным и посттравматическим стрессовым расстройствами. Диагноз генерализованного тревожного расстройства ставится при обнаружении полного набора симптомов в отсутствие сопутствующих тревожных или фобических расстройств.

Поскольку у больных с генерализованным тревожным расстройством нередко развивается депрессия, эти состояния также необходимо правильно разграничить. В отличие от депрессии, при генерализованном тревожном расстройстве тревога и беспокойства не связаны с аффективными нарушениями. Исследование женщин-близнецов показало, генерализованное тревожное расстройство и депрессия имеют общую генетическую основу, которая проявляется тем или другим расстройством под влиянием внешних факторов.

В последние годы показано, что хроническая тревога, подобно депрессии, может оказывать негативное влияние на течение соматических заболеваний, а также нейродегенеративных процессов (прежде всего за счет усиления нейровоспалительных реакций), замыкая своего рода порочный круг. Своевременное распознавание и коррекция тревожных расстройств способны, таким образом, вызывать долгосрочный эффект, далеко выходящий за пределы «душевного комфорта» [4].

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время для лечения тревожных нарушений чаще всего применяют бензодиазепины и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Бензодиазепины

По силе анксиолитического эффекта бензодиазепины часто подразделяют на высокопотенциальные (клоназепам и алпразолам) и низкопотенциальные (хлордиазепоксид, диазепам, феназепам и большинство других препаратов для приема внутрь). Как правило, для высокопотенциальных бензодиазепинов характерен относительно короткий период полураспределения и полуэлиминации, хотя эта особенность свойственна и некоторым низкопотенциальным бензодиазепинам. Сила препаратов имеет важное клиническое значение. Например, в лечении панического расстройства чаще всего применяют высокопотенциальные бензодиазепины. От периода полуэлиминации зависит вероятность развития толерантности, зависимости и синдрома отмены: при приеме препаратов с более быстрым распределением и элиминацией чаще возникает лекарственная зависимость [9].

Клинический эффект бензодиазепинов опосредуется их взаимодействием с ГАМК_A-рецепторами, каждый из которых представляет собой макромолекулярный комплекс, включает участок

связывания бензодиазепинов (бензодиазепиновый рецептор) и лиганд-зависимый хлорный канал. Соединение ГАМК с рецептором приводит к открытию канала, и ионы хлора устремляются внутрь клетки, что приводит к ее гиперполяризации и повышению порога клеточного возбуждения. Через активацию ГАМК_A-рецепторов действуют многие вещества, в том числе барбитураты, алкоголь. Бензодиазепины и другие препараты действуют на различные участки ГАМК_A-комплекса, поэтому при одновременном приеме, например, алкоголя и бензодиазепинов их эффект суммируется, что может привести к летальному исходу. В отличие от трициклических антидепрессантов и СИОЗС, терапевтический эффект бензодиазепинов проявляется после приема первой дозы. В отличие от трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО, бензодиазепины не оказывают сколько-нибудь серьезного влияния на сердечно-сосудистую систему, что делает их полезными при широком спектре соматических заболеваний, сопровождающихся тревогой. Хотя бензодиазепины в средних и высоких дозах способны вызвать угнетение дыхания, этот их эффект не столь выражен, как у других седативных и снотворных средств. Наиболее распространенные побочные эффекты бензодиазепинов связаны с угнетающим действием на ЦНС. К ним относятся быстрая утомляемость, сонливость, нарушение концентрации внимания. Бензодиазепины также ухудшают когнитивные функции (в том числе память, способность к обучению) и могут вызывать атаксию и частые падения. Хотя бензодиазепины могут усилить депрессию, высокопотенциальные представители этой группы способны уменьшать выраженность депрессивных симптомов. Главным ограничителем применения бензодиазепинов, по-видимому, является риск возникновения физической зависимости и синдрома отмены.

Следует избегать назначения бензодиазепинов больным, у которых в анамнезе отмечались наркомания или лекарственная зависимость. Органические поражения мозга с когнитивными нарушениями также являются относительным противопоказанием к назначению бензодиазепинов, поскольку они могут вызвать расторможенное поведение и усугубить когнитивный дефект. Поскольку у больных с нарушением функции печени активные метаболиты бензодиазепинов могут накапливаться, эти препараты следует с осторожностью использовать у пожилых, даже если у них нет когнитивных нарушений. Аналогичные предосторожности должны соблюдаться и в отношении лиц, страдающих легочными заболеваниями, учитывать способность бензодиазепинов угнетать дыхание. Опасно комбинировать бензодиазепины с другими средствами, угнетающими ЦНС, например алкоголем или барбитуратами, — это может привести к тяжелому угнетению дыхания с летальным исходом.

Несколько крупных рандомизированных контролируемых клинических испытаний продемонстрировали эффективность СИОЗС в терапии различных типов тревожных расстройств. Хотя данные о сравнительной эффективности различных препаратов СИОЗС практически отсутствуют, можно полагать, что все они одинаково эффективны. Различия между препаратами касаются главным образом продолжительности периода полужизни и способности взаимодействовать с другими средствами. Последняя особенность преимущественно зависит от различий во влиянии на печеночные ферменты, осуществляющие метаболизм препаратов. СИОЗС назначаются для профилактики рецидивов тревожных расстройств на месяцы и годы в тех случаях, когда они оказались эффективными в лечении острых эпизодов.

Проведено мало прямых сравнительных исследований эффективности СИОЗС и других препаратов, эффективных при тревожных расстройствах. Клиницисты часто предпочитают СИОЗС трициклическим антидепрессантам и бензодиазепинам, поскольку у них более благоприятный профиль побочных эффектов, они практически не вызывают лекарственной зависимости, не создают серьезной опасности при передозировке. Особенно важно, что СИОЗС оказывают минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему. В противоположность этому трициклические антидепрессанты могут вызывать нарушения сердечной проводимости и падение артериального давления. К наиболее частым побочным эффектам СИОЗС относятся инициальное ухудшение тревоги, расстройства сна, головная боль. Нередко наблюдаются и желудочно-кишечные нарушения: тошнота, запор, понос, анорексия. Один из наиболее неприятных аспектов применения СИОЗС заключается в том, что они часто вызывают сексуальную дисфункцию у обоих полов, в частности снижение либидо и аноргазмию. Абсолютных противопоказаний к применению СИОЗС практически нет. Тем не менее их следует с осторожностью комбинировать с другими препаратами. СИОЗС тормозят активность различных изоферментов цитохрома P450 — семейства печеночных ферментов, осуществляющих метаболизм многих лекарственных препаратов. В результате концентрация в крови некоторых препаратов, если их назначают вместе с СИОЗС, может достигать токсического уровня. Например, это происходит при комбинации трициклических антидепрессантов с флуоксетином или сертралином, теофиллина или галоперидола — с флувоксамином.

Поскольку терапевтический эффект СИОЗС проявляется лишь спустя много дней, по-видимому, он не может быть объяснен непосредственно блокадой обратного захвата, которая развивается практически сразу. Предполагают, что при длительном приеме препарата усили-

вается влияние серотонинергических нейронов ядер шва на префронтальную кору и лимбические структуры. Но как это соотносится с уменьшением тревожных и депрессивных расстройств, остается неизвестным [13].

Трициклические антидепрессанты

В прошлом эти ЛС считались препаратом выбора при целом ряде тревожных расстройств, но в настоящее время их используют реже. Снижение их популярности объясняется не тем, что они менее эффективны, чем новые препараты, а скорее тем, что последние превосходят их по безопасности. Тем не менее трициклические антидепрессанты по-прежнему считаются высокоэффективным средством лечения различных тревожных расстройств. Эффективность ингибиторов обратного захвата серотонина позволяет предположить, что терапевтическое действие зависит от влияния на серотонинергическую систему, которое из трициклических антидепрессантов особенно выражено у кломипрамина.

Наиболее значимый побочный эффект трициклов связан с влиянием на внутрисердечную проводимость. При применении этих препаратов возможны тахикардия, увеличение интервала QT, блокада ножек пучка Гиса, изменения интервала ST и зубца T. По некоторым данным, эти изменения чаще встречаются у детей, чем у взрослых. Поэтому при назначении трициклических антидепрессантов детям нужна особая осторожность. Трициклические антидепрессанты способны также вызывать ортостатическую гипотензию, блокируя постсинаптические α_1 -адренорецепторы. Эти побочные эффекты осложняют применение трициклических антидепрессантов и делают их гораздо более опасными в случае передозировки, чем СИОЗС.

Наиболее важными противопоказаниями к назначению трициклических антидепрессантов являются заболевания сердца, риск передозировки, закрытоугольная глаукома. С особой осторожностью трициклические антидепрессанты следует назначать пожилым людям, даже если у них нет сопутствующих заболеваний, — у них велик риск падений, вызванных ортостатической гипотензией. С осторожностью назначают эти препараты и детям, учитывая возможный кардиотоксический эффект, а также подросткам в связи с относительно высоким риском передозировки в этой возрастной группе.

При интоксикации трициклическими антидепрессантами наибольшая опасность связана с нарушением сердечной проводимости и развитием угрожающей жизни аритмии. Разница между терапевтической и токсической дозой достаточно мала (узкое терапевтическое окно), и при приеме 1 г возможен летальный исход. Эта доза меньше, чем то количество препарата, которое больной обычно принимает за неделю. При интоксикации

могут также возникать ортостатическая гипотензия, проявления холинолитического и антигистаминного действия. Риск токсического эффекта увеличивается при комбинации трициклических антидепрессантов с препаратами, снижающими артериальное давление, блокирующими холинергическую передачу и вызывающими седативный эффект.

Другие антидепрессанты, воздействующие на серотонинергическую и норадренергическую передачу

Хотя trazodon не является препаратом первого ряда при большинстве тревожных расстройств, в рандомизированном клиническом исследовании показана его эффективность при генерализованном тревожном расстройстве. Trazodon не оказывает существенного влияния на сердечную проводимость, но может вызывать ортостатическую гипотензию. Приапизм — редкий побочный эффект препарата. В терапии тревожных расстройств может применяться венлафаксин, блокирующий обратный захват как серотонина, так и норадреналина [1].

Азапироны — класс лекарственных препаратов с высоким сродством к серотониновым 5-HT_{1A}-рецепторам, расположенным на теле и окончаниях серотонинергических нейронов, а также на дендритах постсинаптических нейронов, с которыми контактируют серотонинергические клетки. На лабораторных моделях тревоги у животных азапироны действуют подобно бензодиазепинам. По-видимому, этот эффект объясняется тем, что они могут действовать как парциальные агонисты на постсинаптические серотониновые 5-HT_{1A}-рецепторы в гиппокампе и префронтальной коре, а также на пресинаптические ауторецепторы на телах серотонинергических нейронов. Поскольку эффект азапиронов развивается в течение нескольких дней, по-видимому, он не связан с их непосредственным действием на рецепторы. Исследования на животных позволяют предположить, что анксиолитический эффект этих препаратов связан с их действием на пресинаптические рецепторы, а антидепрессивный эффект — с действием на постсинаптические рецепторы [5, 14].

Из группы азапиронов в клинической практике в настоящее время применяется буспирон (Спитомин), который первично зарегистрирован как препарат для лечения генерализованного тревожного расстройства. Буспирон не уступает по эффективности бензодиазепинам при этом заболевании, хотя действует не столь быстро, как они. Рандомизированное клиническое испытание продемонстрировало эффективность буспилона и при большой депрессии, особенно если та сопровождалась выраженной тревогой. В рандомизированном исследовании показано также, что буспирон уменьшает тревогу у больных алкоголизмом, страдающих коморбидным

генерализованным тревожным расстройством [3].

При применении азапионов не возникают толерантность, лекарственная зависимость, психомоторные и когнитивные побочные эффекты, характерные для бензодиазепинов, а при прекращении приема — синдром отмены. В отличие от трициклических антидепрессантов, азапионы не оказывают неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее при их приеме возможны желудочно-кишечные нарушения, головная боль, иногда — беспокойство, раздражительность и нарушения сна. Эти побочные эффекты редко бывают столь выраженными, что требуют отмены препарата.

Буспирон метаболизируется в основном микросомальным ферментом CYP450 3A4. $T_{1/2}$ составляет примерно 2–3 часа. Особую осторожность надо соблюдать при комбинации с ингибиторами CYP450 3A4 (например, флуоксетином, флувоксамином, дилтиаземом, верапамилом, итраконазолом, эритромицином), которые способны уменьшить клиренс буспилона и повысить его уровень в крови. Следует также избегать одновременного употребления грейпфрутового сока. Дозу буспилона следует также снижать при применении ингибиторов ВИЧ-протеаз или кетоконазола. Индукторы CYP450 3A4 (например, карбамазепин и рифампицин), наоборот, могут повышать клиренс буспилона. Буспирон повышает уровень в крови нордизепама — активного метаболита диазепама, что может вызывать головокружение, головную боль, тошноту [1].

При почечной и печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести, циррозе печени, при сердечной недостаточности, у пожилых препарат назначают в меньших дозах. При отмене препарата в постепенном снижении дозы обычно нет необходимости. При тяжелой почечной, печеночной недостаточности, неконтролируемой эпилепсии, глаукоме, миастении препарат противопоказан.

Другие препараты. Бета-адреноблокаторы сравнительно малоэффективны как при паническом, так и при генерализованном тревожном расстройстве. Возможно, единственное установленное показание для β -адреноблокаторов — «тревога исполнения», возникающая, например, во время экзамена или публичного выступления и являющаяся специфической формой социальной фобии. Основное преимущество этих препаратов перед бензодиазепинами заключается в минимальном влиянии на когнитивные функции. При «тревоге исполнения» β -адреноблокаторы назначаются однократно, но при необходимости возможен повторный прием. Чаще всего используют пропранолол в дозе от 10 до 40 мг (его следует принять за час до выступления). Возможен также прием гидроксизина [6].

Нефармакологические методы лечения тревоги

Для лечения тревоги могут применяться гипнотерапия, кинезиотерапия, психодинамическая и когнитивная поведенческая психотерапия. Наиболее опробованным методом является когнитивная поведенческая психотерапия. Она предполагает влияние на когнитивные установки (представления, верования, предрассудки и т.д.), связанные со специфическими симптомами у данного конкретного больного. Больные обучаются распознавать патологические когнитивные установки, сопровождающие тревогу, например больные должны осознать, что они избыточно реагируют на нормальную висцеральную или соматосенсорную афферентацию. Затем больных обучают методикам, позволяющим уменьшить тревогу (например, дыхательным или релаксирующим упражнениям). Наконец, больным рекомендуют представить себе ситуацию, вызывающую тревогу, или реально оказаться в такой ситуации и на практике применить освоенные методики по борьбе с тревогой. Причем степень нагрузки во время подобной функциональной тренировки должна постепенно нарастать [11].

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Больные с недавно возникшей тревогой должны подвергаться тщательному физикальному осмотру с целью выявления признаков соматических или неврологических заболеваний, способных вызвать симптомы тревожных расстройств. Важное значение для выбора терапии имеет также тщательно собранный анамнез о препаратах, которые больной принимает в настоящее время и которые он принимал в прошлом. При подозрении на злоупотребление психотропными средствами необходимо лабораторное исследование.

Правильный выбор препарата возможен только после установления точного диагноза, распознавания коморбидных состояний, сопутствующих соматических заболеваний. Например, у больных с тревожным расстройством нередко встречается депрессия, только при ее распознавании и коррекции лечение будет успешным. Кроме того, тревожные расстройства часто осложняются формированием зависимости от психотропных препаратов, что требует особого подхода к лечению.

При неосложненном генерализованном тревожном расстройстве могут быть назначены бензодиазепины, однако они неэффективны, если генерализованное тревожное расстройство сочетается с депрессией, и нецелесообразны у больных, злоупотребляющих психотропными веществами. Кроме того, их прием чреват риском

лекарственной зависимости, поэтому препаратом выбора может считаться бупирон.

СИОЗС являются препаратами выбора в тех случаях генерализованного тревожного расстройства, когда оно сопровождается симптомами депрессии, социальной фобией или паническими атаками.

По некоторым данным, азапироны наиболее эффективны у больных, не принимавших ранее психотропных средств, тогда как предшествующий прием бензодиазепинов ослабляет их эффект. Лечебный (анксиолитический) эффект бупирона развивается постепенно, проявляясь через 7–14 дней и достигая максимума через 4 недели. Отсутствие лечебного эффекта в течение 6–8 недель требует увеличения дозы, но в некоторых случаях свидетельствует о резистентности к препарату. Препарат выпускается в таблетках по 5 и 10 мг. Начальная доза — 5 мг/сут, при необходимости ее увеличивают на 5 мг каждые 5 дней. Средняя суточная доза — 15 мг, максимальная разовая доза — 30 мг, максимальная суточная доза — 60 мг. Суточную дозу обычно разбивают на 2–3 приема. Избыточный седативный эффект может проявляться, если суточная доза превышает 20 мг [10].

С осторожностью бупирон применяют у лиц до 18 лет. У детей и подростков от 6 до 17 лет нет доказательств эффективности в отношении тревожного расстройства. При беременности и грудном вскармливании бупирон не рекомендуется, хотя прямых доказательств его опасности нет [10, 12].

Целью лечения служит достижение полной ремиссии или как минимум ослабление симптомов, а также по возможности предотвращение возможных рецидивов. При хронических тревожных расстройствах может потребоваться долгосрочная поддерживающая терапия бупироном для длительного контроля симптомов. Важным достоинством бупирона является тот факт, что он не оказывает отрицательного влияния на психомоторные функции, не вызывает толерантности, лекарственной зависимости и симптомов отмены, не потенцирует действие алкоголя. Тем не менее в период лечения бупироном следует исключить употребление алкоголя [7, 8].

В отсутствие эффекта обычно производят замену препарата на другое средство (например, бензодиазепин или антидепрессант). При частичном эффекте для его усиления можно добавлять антидепрессант, седативное или снотворное средство (при инсомнии). Особенно часто бупирон используют в комбинации с СИОЗС или селективным ингибитором обратного захвата серотонина или серотонина и норадреналина. Бупирон не только не вызывает нарушения сексуальной функции и прибавки веса, но способен ослаблять сексуальную дисфункцию, вызванную генерализованной тревогой и серотонинергическими антидепрессантами.

У пожилых следует избегать бензодиазепинов, образующих активные метаболиты, которые могут накапливаться в организме. В этой возрастной группе предпочтительнее использовать бупирон, а из бензодиазепинов — лоразепам или алпразолам. Лечение лоразепамом начинают с дозы 0,5–1 мг, а алпразоламом — с дозы 0,25 мг: их принимают от одного до трех раз в день. Доза лоразепама при необходимости может быть увеличена до 6 мг/сут (при 3–4-кратном приеме), доза алпразолама — до 10 мг/сут, хотя в большинстве случаев необходимый эффект приносят существенно более низкие дозы. В целом, при генерализованном тревожном расстройстве используют более низкие дозы, чем других тревожных расстройствах.

Помимо азапиронов, бензодиазепинов и СИОЗС, при генерализованном тревожном расстройстве применяют и трициклические антидепрессанты (например, кломипрамин). Из-за риска побочных эффектов и медленного развития эффекта они не считаются препаратом выбора. Однако их целесообразно использовать при неэффективности азапиронов и наличии противопоказаний к применению бензодиазепинов. Дозы трициклических антидепрессантов при генерализованном тревожном расстройстве те же, что при большой депрессии и паническом расстройстве.

Хотя у большинства пациентов можно добиться улучшения с помощью препаратов первого или второго ряда, встречаются и резистентные случаи. При низкой эффективности терапии необходимо поискать у больного коморбидные состояния, которые могут потребовать изменений в схеме лечения. Например, у резистентного больного, имеющего проявления социальной фобии или панические атаки, выбор должен быть сделан в пользу ингибиторов MAO. При наличии признаков биполярного расстройства в схему лечения целесообразно добавить антиконвульсанты.

Генерализованное тревожное расстройство имеет тенденцию к хроническому течению и обычно требует длительной терапии. После длительного приема бензодиазепинов их отмена может представлять серьезную проблему. Пациенты обычно хорошо переносят медленное снижение дозы (примерно на 25 % в неделю). Следует избирать такой темп снижения дозы, чтобы избежать усиления тревоги или абстинентных симптомов.

Литература

1. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. UK; BMJ Group and RPS Publishing, 2010: 212.
2. DSM-V. APA, 2013.
3. Goldberg H.L. Buspirone – a new antianxiety agent not chemically related to any presently marketed drugs // Psychopharmacol. Bull. 1979, 15, 90–92.
4. Kariuki-Nyuthe C., Stein D. J. Anxiety and Related Disorders and Physical Illness.

- Sartorius N, Holt RIG, Maj M (eds): Comorbidity of Mental and Physical Disorders. Key Issues Ment Health. Basel, Karger, 2015, vol. 179, pp 81–87.
5. Lee, S.T., Park, J.H., Kim, M., Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist, buspirone hydrochloride, in migraineurs with anxiety: a randomized, prospective, parallel group, double-blind, placebo-controlled study // Headache, 2005; 45: 1004–1011.
 6. Llorca PM, Spadone C, Sol O, et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study // J Clin Psychiatry, 2002; 63: 1020–1027.
 7. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? // Brain Res 2012; 1461: 111–118.
 8. Mahmood I, Sahaiwalla C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone, an anxiolytic drug // Clin Pharmacokinet 1999; 36: 277–87.
 9. Manthey L, van Veen T, Giltay EJ, et al. Correlates of benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) // Br J Clin Pharmacol, 2011; 71: 263–272.
 10. Menkes D.B., Buspirone augmentation of sertraline // Br. J. Psychiatry 1995; 166: 823–824.
 11. Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy // Psychol Bull 2005; 135: 785–795.
 12. Pecknold JC. A risk-benefit assessment of buspirone in the treatment of anxiety disorder and social phobia // Depress Anxiety, 2005; 22: 59–67.
 13. Sramek JJ, Hong WW, Hamid S, Nape B, Cutler NR. Meta-analysis of the safety and tolerability of benzodiazepine and SSRI use in the treatment of generalized anxiety disorder // Drug Saf, 1997; 16: 118–132.
 14. Vasile RG, Bruce SE, Goisman RM, et al. Results of a naturalistic longitudinal study of two dose regimens of buspirone in patients with persistent anxiety // Depress Anxiety, 1999; 9: 131–134.

Generalized anxiety disorder: diagnosis, comorbidity and treatment

O. S. Levin

Department of neurology, Russian medical Academy of postgraduate education

Considered the symptoms, diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. Recommendations for pharmacotherapy in this group of psychopathological states.

Keywords: anxiety, depression, generalized anxiety disorder, anxiolytics, buspirone.