

Лікування тривожних розладів: фокус на венлафаксин

Тривожні розлади є найпоширенішим видом психічних розладів і пов'язані з високим тягарем захворюваності. Специфічні (ізолювані) фобії, поширеність яких протягом року становить 10,3%, є найбільш розповсюдженим видом тривожних розладів, хоча особи, які страждають на це захворювання, рідко звертаються по медичну допомогу. Наступними за частотою є панічний розлад з агорафобією (ПРА) чи без неї з поширеністю 6,0%, соціальний тривожний розлад (СТР, соціальна фобія; 2,7%) і генералізований тривожний розлад (ГТР; 2,2%). Тривожні розлади в 1,5-2 рази частіше діагностуються в жінок, ніж у чоловіків.

Вік виникнення тривожних розладів залежить від їх виду. Так, тривожний розлад, зумовлений розлукою, та специфічна фобія починаються в дитинстві (середній вік – 7 років). Початок СТР припадає в середньому на вік 13 років, агорафобії без панічних атак – 20 років, панічного розладу – 24 роки. ГТР може з'явитися навіть у похилому віці. Тривожні розлади зазвичай мають хронічний характер, при цьому тяжкість симптомів варіює між періодами рецидиву та ремісією в разі ГТР і ПРА та більш хронічним перебігом захворювання у випадку СТР. В епідеміологічних дослідженнях спостерігалось помітне зниження поширеності тривожних розладів в осіб віком понад 50 років.

Етіологія тривожних розладів є складною і включає взаємодію соціально-психологічних факторів (наприклад, несприятливі обставини в дитинстві, стрес або травма) та генетичної вразливості, що проявляється у вигляді нейробіологічних та нейропсихологічних порушень. На сьогодні немає специфічних біомаркерів (наприклад, генетичних поліморфізмів), що могли б допомогти ідентифікувати осіб, які перебувають у групі ризику розвитку тривожного розладу.

Тривожні розлади часто супроводжуються депресивними симптомами, соматичними проявами, розладами особистості та розладами, пов'язаними зі зловживанням психоактивними речовинами. Тривожні розлади також є пов'язаними між собою; наприклад, ГТР часто поєднується з агорафобією, панічним розладом і СТР.

Діагностика

Короткий опис тривожних розладів наведено в таблиці.

Диференційний діагноз тривожних розладів включає загальні психічні розлади, великий депресивний епізод та розлади, що проявляються соматичними симптомами, а також фізичні захворювання, наприклад

ішемічну хворобу серця або захворювання легенів, гіпертиреоз та ін.

Для визначення тяжкості тривожних розладів та моніторингу прогресу в лікуванні використовують загальноприйнятні шкали оцінок, зокрема шкалу Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A) для ГТР, шкалу паніки й агорафобії (PAS) для ПРА і шкалу соціальної тривоги Лейбовіца (LSAS) для СТР.

Загальні принципи лікування

У клінічних умовах більшість пацієнтів, які звертаються по медичну допомогу, страждають на ГТР, ПРА та СТР. Не всі тривожні розлади слід лікувати, якщо симптоми мають легкий, тимчасовий характер і не спричиняють супутніх порушень у соціальній та професійній сферах. Однак, якщо в пацієнта спостерігається виражене стресове переживання або він страждає від ускладнень, спричинених розладом (наприклад, вторинна депресія, суїцидальні думки чи зловживання алкоголем), лікування є необхідним.

Тривожні розлади можна лікувати переважно амбулаторно. Показаннями до госпіталізації є суїцидальність, відсутність відповіді на стандартні методи лікування або відповідні супутні захворювання, наприклад, при великих депресивних епізодах, розладах особистості або розладах, пов'язаних зі зловживанням психоактивними речовинами.

Є докази суттєвого недостатнього лікування тривожних розладів. У великому європейському дослідженні лише 20,6% учасників із тривожним розладом зверталися по професійну допомогу. 3-поміж тих пацієнтів, які зверталися до центрів надання медичної допомоги, 23,2% не отримували лікування взагалі, 19,6% отримували лише психотерапію, 30,8% – лише медикаментозне лікування, 26,5% – комбінацію медикаментозного лікування й психотерапії.

Пацієнтів треба інформувати про можливі небажані явища, взаємодії, застереження щодо безпеки та протипоказань, зазначені в інструкції до лікарських засобів. Якщо пацієнти обізнані про можливість того, що інтенсивність деяких ранніх побічних ефектів може згодом зменшуватися, прихильність до лікування може значно покращитися. Пацієнти з тривожними розладами часто вагаються щодо того, приймати психотропні препарати чи ні, через побоювання розвитку небажаних явищ. Зокрема, пацієнти з ПРА можуть легко припинити прийом антидепресантів через початкове нервово напруження.

Медикаментозне лікування слід продовжувати протягом 12 міс або більше після ремісії. Щоб уникнути синдрому відміни, при припиненні лікування дозу слід повільно зменшувати протягом 2 тиж.

Перш ніж робити висновок про відсутність у пацієнта відповіді на лікування, слід переконатись у тому, що діагноз був правильним, дотримання плану лікування – достовірним, призначена доза охоплювала повний діапазон, а випробувальний період був достатньою тривалістю. Коли пацієнти повідомляють про попередні невдачі лікування, часто виявляється, що препарат призначали тільки в найнижчій дозі або терапію припиняли протягом перших 2 тиж через побічні ефекти, які розвинулися на початковій стадії, ще до того, як пацієнт міг відчути покращення.

Якщо після лікування адекватною дозою протягом 4-6 тиж у пацієнта не спостерігається жодної реакції, препарат слід змінити. Якщо після цього періоду спостерігається часткова відповідь на лікування, зберігається ймовірність того, що в пацієнта буде відповідь через 4-6 тиж терапії зі збільшеними дозами. Літнім пацієнтам може знадобитися більше часу, щоб отримати відповідь на лікування.

Коли всі стандартні методи лікування виявилися неефективними, можна

розглянути доцільність використання препаратів поза показаннями, наприклад застосування медикаментів, призначених для терапії іншого тривожного розладу, або таких, що не схвалені, але показали ефективність у клінічних дослідженнях.

Венлафаксин у лікуванні тривожних розладів

З огляду на вигідне співвідношення користь/ризик селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІ33С) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (CІ33СН) рекомендовані як препарати першої лінії лікування тривожних розладів.

Пацієнти повинні бути проінформовані про те, що початок анксиолітичного ефекту цих препаратів має латентний період від 2 до 4 тиж (у деяких випадках до 6 тиж). Протягом перших 2 тиж небажані явища можуть бути більш вираженими. Можливе початкове нервово напруження або збільшення симптомів тривожності, що може зменшити прихильність пацієнта до лікування. Зниження початкової дози антидепресантів може зменшити ці небажані явища.

Венлафаксин – представник класу CІ33СН, перший тимоаналептик III покоління, слідом за яким з'явилася ціла група таких препаратів (мілнаципран, дулоксетин). Венлафаксин є дуже добре вивченим і часто застосовуваним препаратом CІ33СН, він використовується в багатьох дослідженнях (з метою доведення ефективності нових антидепресантів) як еталонний.

Венлафаксин, маючи широкий терапевтичний діапазон доз, послідовно включає в спектр своєї нейрохімічної активності серотонінергічні, норадренергічні й дофамінергічні ефекти. Так, у дозі 75-125 мг венлафаксин виявляє серотонінергічну дію, при підвищенні дози до 225 мг – норадренергічну, а подальше збільшення дози до 375 мг приводить до появи дофамінергічних ефектів. Подібна дозозалежна фармакологія венлафаксину принципово відрізняє цей препарат від CІ33С, обмежений діапазон терапевтичних доз яких звужує можливість прояву інших нейрохімічних властивостей, крім серотонінергічних.

Дозозалежний характер анксиолітичної дії венлафаксину в пацієнтів із ГТР був вивчений у плацебо-контрольованому дослідженні С. Allgulander і співавт. У групах із фіксованими дозами препарату 37,5; 75 і 150 мг/добу редукція середнього бала за шкалою тривоги Гамільтона становила 61, 68 і 74% відповідно, натомість у групі плацебо цей показник склав лише 46%. Щодо переносимості було виявлено, що частота виникнення побічних ефектів, таких як нудота, запаморочення, пітливість, сухість у роті та закреп, зворотно корелювала з тривалістю терапії, статистично не була пов'язана з дозою препарату і не відрізнялася від такої для плацебо: у групах плацебо і венлафаксину 37,5; 75 і 150 мг/добу при короткостроковому курсі лікування (8 тиж) вона становила 82, 87, 93, 88% відповідно, при довгостроковому лікуванні (24 тиж) – 56, 62, 69, 65% відповідно.

Протирецидивну дію венлафаксину при ГТР вивчали К. Rickels і співавт. у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні тривалістю 18 тиж за участю 268 пацієнтів. У першій (відкритій) фазі дослідження пацієнти приймали протягом 6 міс венлафаксин, потім (друга фаза) їх рандомізували на дві групи венлафаксину й плацебо у співвідношенні 3:2. Ще через 6 міс (третья фаза) групу пацієнтів, які приймали венлафаксин, знову розподілили в співвідношенні 1:3 для продовження прийому активного препарату або плацебо. Пацієнти, які отримували у другій фазі плацебо, продовжили приймати його і в третій фазі ще протягом 6 міс.

Таблиця. Тривожні розлади: короткий опис відповідно до МКХ-10 та DSM-5		
Класифікація згідно з МКХ-10	Класифікація згідно з DSM-5	Опис
Панічний розлад (F41.0)	Панічний розлад 300.01 (F41.0)	Напади тривоги з раптовим початком, що супроводжуються фізичними проявами тривожності (наприклад, серцебиття, пітливість, тремор, сухість у роті, зодишка, відчуття клубка в горлі, біль у грудях, дискомфорт у животі, відчуття нереальності, парестезія тощо). Панічні атаки можуть виникати раптово, однак багато пацієнтів починають уникати ситуацій, які, на їхню думку, можуть спричинити панічні напади
Агорафобія (F40.0) без панічного розладу (F40.00); з панічним розладом (F40.01)	Агорафобія 300.22 (F40.00)	Страх місць, з яких може бути складно чи незручно вибиратися, якщо виникне панічна атака (натовп, громадський транспорт або закриті приміщення, наприклад ліфти). Побоювання залишитися десь наодинці також є поширеним явищем
Генералізований тривожний розлад (F41.1)	Генералізований тривожний розлад 300.02 (F41.1)	Пацієнти страждають від соматичних тривожних (тремор, серцебиття, запаморочення, нудота, напруження в м'язах тощо) та психічних симптомів, як-от: тяжко сконцентруватися, нервозність, безсоння та постійне занепокоєння, наприклад, що вони (або родич) можуть потрапити в аварію або захворіти
Соціальна фобія (F40.1)	Соціальний тривожний розлад (соціальна фобія) 300.23 (F40.10)	Пацієнти бояться ситуацій, де вони в центрі уваги та можуть зазнати критики (наприклад, публічні виступи, візити у владні інстанції, бесіди з керівництвом на роботі або з особами протилежної статі). Вони бояться виглядати незграбними, скутими чи отримати негативну оцінку від інших
Специфічні (ізолювані) фобії (F40.2)	Специфічна фобія 300.29	Фобії, які обмежуються окремими конкретними ситуаціями, часто пов'язані з тваринами (наприклад, коти, павуки або комахи) чи іншими природними явищами (наприклад, кров, висота, глибина)
Змішаний тривожний і депресивний розлад (F41.2)	–	Однчасна присутність тривоги та депресії, коли жоден із цих станів не переважає. Однак жоден з них не є достатньо тяжким, щоб діагностувати тривожний або депресивний розлад окремо. Якщо симптоми відповідають критеріям тривожного або депресивного розладу (чи обом), слід визначити відповідний діагноз, а не змішаний тривожний і депресивний розлад
Тривожний розлад у дітей, зумовлений розлукою (F93.0)	Тривожний розлад, зумовлений розлукою 309.21 (F93.0)	Невідповідний і надмірний страх або занепокоєння щодо відокремлення від тих, до кого прив'язана особа. Згідно з МКХ-10 цей розлад можна діагностувати лише в дітей
Елективний мутизм (F94.0)	Елективний мутизм 312.23 (F94.0)	Постійна нездатність говорити в соціальних ситуаціях, у яких передбачається спілкування (наприклад, школа), навіть якщо особа говорить в інших ситуаціях

При аналізі отриманих даних було виявлено, що частота рецидивів зворотно корелювала з тривалістю терапії венлафаксином: серед пацієнтів, які приймали венлафаксин протягом усього періоду дослідження, загострення виникали значно рідше, ніж серед хворих, переведених у групу плацебо через 12 або 6 міс дослідження (9,8; 32,4 і 53,7% відповідно). Таким чином, тривале застосування венлафаксину забезпечувало значне зниження рецидивів ГТР.

У дослідженні Kulenovic і співавт. за участю пацієнтів із коморбідною депресією (депресивний епізод або рекурентний депресивний розлад) і ГТР автори виявили значну редукцію середнього бала за всіма використаними психометричними шкалами при оцінці як депресивної, так і тривожної симптоматики, причому до кінця лікування у 23,3% хворих була досягнута ремісія, у 56,7% — терапевтична відповідь, у 20% — покращення стану. Переносимість венлафаксину у 80% пацієнтів була оцінена як «відмінна» і у 20% — як «дуже хороша».

У більшості порівняльних досліджень, у яких оцінювалися рівні терапевтичної відповіді та ремісії при лікуванні венлафаксином й іншими антидепресантами, виявлялася його ефективність, зіставна з такою амітриптиліну, кломіпраміну, міртазапіну, і перевага порівняно з іміпраміном і деякими СІЗЗС, зокрема з пароксетином, сертраліном,

флуоксетином. Разом із тим у метааналізі 63 порівняльних рандомізованих досліджень було виявлено перевагу венлафаксину як над СІЗЗС (циталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін), так і над трициклічними антидепресантами (ТЦА; амітриптилін, іміпрамін, дезипрамін, нортриптилін) за показником рівня терапевтичної відповіді (73,7; 61,1 і 57,9% відповідно). Кількість пацієнтів, які перервали терапію у зв'язку з поганою переносимістю, була нижчою в групі венлафаксину, ніж у групах СІЗЗС і ТЦА.

Метааналіз 19 досліджень, що включили 2181 хворого, показав, що до побічних ефектів венлафаксину, частота яких перевищує 10%, належать нудота, головний біль, інсомнія, сонливість, сухість у роті, запам'ятовування, запори, астения, пітливість і нервозність. З них нудота є найпоширенішим

небажаним явищем і в 6% випадків призводить до відміни препарату. Водночас частота виникнення цього небажаного ефекту зменшується на 50% вже після 1-го тижня терапії і далі — протягом всього курсу лікування. Антихолінергічні побічні ефекти на тлі терапії венлафаксином виникають удвічі рідше, ніж при застосуванні ТЦА.

Досвід використання венлафаксину проілюстрований клінічним випадком.

Підсумовуючи наведені літературні дані, можна зробити висновок, що венлафаксин має швидкий, потужний і збалансований ефект щодо редукції тривожних симптомів і супутніх порушень, а також сприятливий профіль переносимості і безпеки, що зумовлює доцільність його застосування в широкого кола пацієнтів із тривожними розладами.

Нова пролонгована форма венлафаксину — Велаксин® у капсулах пролонгованої дії, представлений фармацевтичною компанією Egis, — має кращу переносимість, меншу кількість побічних ефектів на піку концентрації в крові, мінімальний ризик розвитку синдрому відміни при випадковому пропуску прийому і є більш зручним у застосуванні венлафаксину порівняно зі звичайним не-пролонгованим венлафаксином. Ці переваги разом із високою європейською якістю і доступною ціною забезпечують кращу прихильність пацієнтів із тривожними розладами до тривалої терапії зазначеним препаратом.

Підготовлено за матеріалами:

Bandelow B., Michaelis S., Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2017 Jun; 19 (2): 93-107.

Підготував Андрон Буряк



КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Жінка, 48 років, стоматолог, звернулася до психіатра із симптомами тривожності, що тривали протягом 7 міс. До цих симптомів належали стійке відчуття неспокою, дратівливості, порушення концентрації уваги, порушення сну, втома, нудота, діарея, судоми та відчуття клубка в горлі. Пацієнтка відчувала постійне занепокоєння з приводу того, що її чоловік може захворіти або потрапити в аварію дорогою на роботу. Симптоми призвели до частих прогулів, що спричинило значні труднощі на роботі.

Психіатр діагностував генералізований тривожний розлад, DSM-5 F41.1. За 4 тиж до цього сімейний лікар призначив пацієнтці діазепам, лікарський засіб групи бензодіазепінів, і спочатку вона приймала його за призначенням. Хоча діазепам допомагав подолати тривожний стан, пацієнтка зауважила, що він змушував її почуватися пригніченою й стурбованою; це перешкоджало професійній діяльності. Пацієнтка вважала, що стане залежною від препарату, тому припинила його прийом.

Психіатр почав лікування венлафаксином. Оскільки пацієнтка була чутливою до розвитку побічних ефектів, препарат було призначено в стартовій дозі 37,5 мг/добу протягом 3 днів, потім дозу збільшили до 75 мг/добу. Пацієнтка повідомила про легку нудоту й втому, однак було незрозуміло, пов'язано це з препаратом чи з власне хворобою.

Через 2 тиж ці небажані явища зникли, а дозу препарату збільшили до 225 мг/добу. Пацієнтка також проходила щотижневі сеанси когнітивно-поведінкової терапії. Симптоми ГТР вдалося майже повністю усунути через 7 тиж. Психіатр порадив пацієнтці продовжувати приймати венлафаксин як мінімум 6 міс. Потім дозу препарату поступово знижували до 150 мг/добу протягом 1 міс, а згодом — до 75 мг/добу протягом наступного місяця. Через 2 тиж прийому дози 37,5 мг/добу застосування препарату було припинено. Пацієнтка не повідомляла про відповідні симптоми відміни, також у неї не спостерігалось рецидиву значних тривожних симптомів протягом періоду спостереження майже 1 рік.

ВЕЛАКСИН® ВЕНЛАФАКСИН XR

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ АНТИДЕПРЕСАНТ
ПОДВІЙНОЇ ДІЇ

- Пролонгована форма (1 капсула на добу)
- Дозозалежний подвійний антидепресивний ефект¹
- Достовірне зниження рівня тривоги вже з першого тижня лікування²
- Більш ефективний ніж СІЗЗС при лікуванні депресії³



Склад та форма випуску:
капс. пролонг. дії 37,5 мг білістери № 28
капс. пролонг. дії 75 мг білістери № 28
капс. пролонг. дії 150 мг білістери № 28

ВЕЛАКСИН® — ПРЕПАРАТ ПЕРШОГО ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ І ТРИВОГИ⁴

▼ Показання ▼

➤ Лікування великих депресивних епізодів	75 мг 1 раз на добу, за необхідності через 2 тижні підвищити до 150 мг на добу (підвищення дози на 37,5–75 мг кожні 2 тижні, але не менше ніж через 4 дні до 225 мг/добу при легких формах депресії, до 375 мг/добу при тяжких формах)
➤ Профілактика великих депресивних епізодів	Застосовувати дози, ефективні при звичайному епізоді депресії
➤ Генералізовані тривожні розлади (ГТР)	75 мг 1 раз на добу, за необхідності через 2 тижні підвищити до 150 мг на добу (підвищення дози на 75 мг кожні 2 тижні, але не менше ніж через 4 дні до 225 мг/добу)
➤ Соціальні тривожні розлади (соціальна фобія)	

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; тяжкий ступінь АГ (АТ 180/115 та вище до початку терапії); закритокутова глаукома. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, безсоння, прискорене серцебиття, тахікардія. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Р.Л. № UA/3580/02/01-03. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol 12, Suppl 1:20–29 (2000). 2. Khan A. et al 1998 «The use of Venlafaxine in the treatment of Major Depression and Major Depression associated with anxiety: a dose-response study». 3. Bauer M, Tharmanathan P et al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172–85. 4. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС»ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

