

ВРАЧЕБНЫЙ ПРАКТИКУМ

R.B. Lydiard

Паническое расстройство, резистентное к терапии

От редакции. В практике отечественной медицины широкое распространение получили такие диагнозы, как нейроциркуляторная и вегетосудистая дистония. Устанавливая их, врач подчеркивает функциональный характер соматической патологии. Оба термина имеют основанием старое представление о неврозе внутренних органов, в частности о кардионеврозе, первое упоминание о котором датируется 1590 годом и принадлежит испанскому монаху д'Акосте. Будучи миссионером в Перу, он считал, что причиной боли в сердце является воздух Анд. Через несколько столетий, по окончании гражданской войны в США, стало доминировать мнение о психогенном происхождении данного

заболевания. В Украине по устоявшейся традиции термин «нейроциркуляторная дистония» используется в кардиологии и акцентирует внимание на ведущей роли центральной нервной системы в возникновении неорганических расстройств кровообращения. Неврологи для обозначения данной болезни обычно прибегают к термину «вегетосудистая дистония». Он более конкретен, поскольку учитывает уровень неврологических нарушений, а кроме того, почти полностью соответствует принятому во всем мире диагнозу «вегетативная соматоформная дисфункция». В последнее время, однако, приступообразную симптоматику функциональных расстройств внутренних органов англоязычные

авторы стали обозначать как панические атаки (ПА), а их совокупность – как паническое расстройство (ПР). Очередное «переименование» болезни было закономерным, поскольку отражало новое понимание ее сущности: это не дисфункция того или иного органа и не сбой нервной регуляции, а личностное расстройство, компетентная коррекция которого требует обязательного участия психиатра и психолога. Предлагаемая публикация, отражая современные взгляды на терапию ПР, позволяет убедиться в том, что практику ведения таких пациентов одними интернистами, довольно распространенную в нашей стране, следует считать глубоко ошибочной.

ПР – тяжелое, потенциально инвалидирующее заболевание, встречающееся у 3,5-5,0% населения США (R. Kessler et al., 2006). ПА представляет собой внезапный, волнообразно возникающий сильный страх / психологический дискомфорт, сопровождающийся не менее чем 4 острыми симптомами (табл. 1), выраженность которых достигает максимума в течение первых 10 мин приступа.

Таблица 1. Критерии диагностики ПА (DSM-IV-TR)

Внезапный, волнообразно возникающий сильный страх / психологический дискомфорт
+
≥4 из следующих острых симптомов, которые достигают максимума в первые 10 мин приступа:
• сердцебиение и/или учащенный сердечный ритм
• повышенное потоотделение
• дрожь в теле
• неудовлетворенность вдохом / затруднения при дыхании
• удушье
• боль/дискомфорт в грудной клетке
• тошнота / дискомфорт в животе
• головокружение/обмор
• дереализация (ощущение нереальности окружающего мира) / деперсонализация (расстройство самовосприятия)
• боязнь потери самоконтроля / рассудка
• страх смерти, ощущение онемения/покалываний
• ознобы / горячие приливы

У пациента можно диагностировать ПР (табл. 2), если он испытывает повторные, неожиданно возникающие хотя бы раз в течение ≥1 мес приступы ПА в сочетании с ≥1 из следующих признаков: боязнь повторных приступов ПА; обеспокоенностью по поводу возможных последствий ПА (сердечного приступа, потери самоконтроля, сумасшествия); выраженными изменениями поведения, обусловленными ПА (поиск помощи, избегание ситуаций, которые могут вызвать испуг) (American Psychiatric Association, 2000).

Таблица 2. Критерии диагностики ПР (DSM-IV-TR)

1. Повторные, неожиданно возникающие приступы ПА
2. Появление приступа ПА хотя бы раз в течение ≥1 мес в сочетании с ≥1 из следующих признаков, как то:
• стойкая боязнь повторных приступов ПА;
• обеспокоенность по поводу возможных последствий ПА;
• выраженные изменения поведения, обусловленные ПА.
3. ПА не является следствием приема того или иного вещества либо общего заболевания.
4. Возникновение ПА нельзя объяснить никаким другим психическим расстройством (например, социофобией, обсессивно-компульсивным, посттравматическим стрессовым, изолированным тревожным расстройством).

Чаще всего ПР возникает в конце второго – начале третьего десятилетия жизни, поражая женщин в 2 раза чаще, чем мужчин. При ПР у большинства пациентов угроза возникновения безвыходной или смущающей ситуации нередко вызывает страх и желание устраниваться от этих обстоятельств, что и провоцирует развитие ПА (American Psychiatric Association, 2000). Избегающее поведение, выраженность которого варьирует от едва заметного до полностью инвалидирующего, влияет на профессиональную деятельность, социальные связи и внутрисемейные отношения. ПР редко возникает изолированно. Как правило, ему сопутствуют тревожные расстройства, депрессия и алкогольная либо наркотическая зависимость (R. Kessler et al., 2006; J. Bolton et al., 2006; P. Zimmermann et al., 2003; T. Mueller, R. Swift, 1992).

Сопутствующая агорафобия, как и другие психические расстройства, существенно затрудняет лечение ПР и увеличивает вероятность неблагоприятного исхода (M. Keller, D. Hanks, 1993; S. Bruce et al., 2005). Из исследований, в ходе которых оценивают эффективность терапии ПР, пациентов с сопутствующей патологией обычно исключают, ограничивая тем самым применимость

многих выводов в условиях реальной клинической практики. По данным исследования National Comorbidity Study, в течение года за медицинской помощью обращаются 96,1% лиц, страдающих ПР с агорафобией, и 61,1% пациентов, испытывающих приступы ПА; при этом многие из них получают неадекватное лечение (R. Kessler et al., 2006).

Следует отметить, что точное определение термина ПР, резистентного к терапии, до сих пор отсутствует. В большинстве соответствующих публикаций описаны небольшие группы пациентов с ПР, у которых отмечался неудовлетворительный ответ на один или несколько применявшихся методов лечения, причем нередко не указываются ни степень терапевтического эффекта, ни сущность использованных методов. Общепринятый взгляд на такое понятие, как адекватная терапия (относительно как медикаментозного лечения, так и психосоциальной коррекции, в частности когнитивно-поведенческой терапии – КПТ), также пока не выработан, хотя на этот счет существуют специальные рекомендации (American Psychiatric Association, 2009).

Оптимизация терапии ПР: общие принципы

Исходная оценка

Исходная оценка больного должна включать тщательный сбор психиатрического анамнеза для того, чтобы подтвердить диагноз ПР, а также поиск сопутствующей психической патологии (прочих тревожных расстройств, депрессии, наркотической и алкогольной зависимости). Необходимо изучить характер предшествующей терапии и ее эффективность, выяснить психосоциальный анамнез, историю развития индивида (в т. ч. узнать о проблемах, имевших место в детском возрасте), особенности психического статуса родственников, а также собрать все жалобы, которые беспокоят больного. Следует оценить безопасность пациента, в частности определить факторы, снижающие риск суицидальных попыток, узнать о случаях суицида в семье, выяснить наличие психосоциальных стрессоров (American Psychiatric Association, 2009). Кроме того, нужно расспросить больного об анксиогенных факторах, в частности соматических заболеваниях, приеме рецептурных и безрецептурных препаратов, употреблении кофеина («мягких» и «энергетических» напитков, чая, кофе), применении методов нетрадиционной терапии и средств растительного происхождения (N. Simon, D. Fischmann, 2005; T. Zaubler, W. Katon, 1996). Далее пациента подвергают всестороннему физикальному обследованию, выполняют развернутый анализ крови, исследуют функцию щитовидной железы и печени, проводят общий анализ мочи, изучают сывороточную концентрацию электролитов, регистрируют электрокардиограмму; в случае необходимости также определяют содержание в моче наркотиков. Более тщательное обследование показано больным старше 45 лет; пациентам с системным головокружением; лицам, у которых чувство тревоги отчетливо связано с приемом пищи; людям, находящимся в бессознательном состоянии; а также при наличии эпизодов амнезии либо приступов ПА, не сопровождающихся страхом (T. Zaubler, W. Katon, 1996).

Взаимодействие между врачом и пациентом как терапевтический фактор

Авторитет, который врач завоевал у пациента, является ключевым условием успешного лечения. Следует обсудить с больным современные взгляды на механизмы развития ПР. Их знание помогает избавиться от ощущения беспомощности перед лицом развившейся симптоматики. Больному нужно ознакомиться с сущностью возможных методов лечения, проанализировать все «за» и «против» для каждого из них, при этом необходимо подчеркивать, что подбор оптимальной для данного пациента терапии во многом эмпиричен и потому может потребовать пробного назначения разных методов.

Выбор стартовой терапии

Факторы, зависящие от пациента

Целями терапии являются уменьшение выраженности симптоматики, ассоциированной с ПР (ПА, фобических избеганий, тревожного ожидания, когнитивных искажений), а также коррекция сопутствующей патологии (депрессии, прочих тревожных расстройств). Оценивая эффективность лечения, нужно обращать внимание не только на клиническую динамику, но и на то, возвращается ли пациент к привычной деятельности (вождению автомобиля, походу в продуктовые магазины, выполнению общественных обязанностей). Выбор метода стартовой терапии зависит от пациента (его желаний, препаратов, которые он ранее принимал, психического и соматического статуса), предпочтений и опыта лечащего врача, а также от тяжести заболевания. В качестве эффективной терапии 1-й линии можно рекомендовать и прием лекарственных средств, и проведение КПТ (American Psychiatric Association, 2009). Эффект фармакотерапии опосредован нормализацией реактивности миндалевидного тела и стволых зон, что уменьшает выраженность страха и блокирует развитие ПА. В результате подавляются тревога ожидания и фобические избегания. Считается, что КПТ, оказывая «восходящее» действие, корригирует когнитивные искажения, улучшает способность высших кортикальных отделов ингибировать активность нижележащих мозговых структур и подавляет возникновение ПА, а также реакций, обусловленных страхом (J. Gorman et al., 2000). На характер стартовой терапии может повлиять и преобладание дистресса, вызванного ПА (доминирование не когнитивных, а соматических симптомов). В настоящее время нет достаточных оснований для того, чтобы отказаться от стартовой монотерапии в пользу комбинированного назначения медикаментозных средств и КПТ (American Psychiatric Association, 2009). Не доказано также преимущество какого-либо одного метода терапии перед другим.

Фармакотерапия

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), трициклические антидепрессанты (ТЦА), традиционные ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) и бензодиазепиновые транквилизаторы (БДТ) при ПР обладают примерно одинаковой эффективностью (American Psychiatric Association, 2009; M. Stein et al., 2010). В качестве антидепрессантов 1-й линии для монотерапии ПР рекомендовано использовать СИОЗС или ИОЗСН.

Антидепрессанты. СИОЗС и ИОЗСН характеризуются высокой эффективностью, хорошей переносимостью, простотой назначения и низкой токсичностью при передозировке. С учетом этих особенностей данные препараты рекомендованы как средство выбора при ПР с агорафобией или без таковой (American Psychiatric Association, 2009; M. Stein et al., 2010). Практика показала, что у больных с ПР эффективны сертралин, пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, циталопрам и эсциталопрам, а также ИОЗСН венлафаксин. Флуоксетин, сертралин, пароксетин и венлафаксин обладают сопоставимой эффективностью при ПР и одобрены Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) для лечения этой патологии.

ТЦА. Наиболее изученным ТЦА является имипрамин (Cross National Collaborative Panic Disorder Study Group, 1992). У пациентов с ПР продемонстрировано эффективность и его производное – десметилимипрамин (R. Lydiard et al., 1993). Кломипрамин – ТЦА, обладающий выраженной способностью к обратному захвату серотонина, – также эффективен при ПР, причем, характеризуясь в отличие от прочих ТЦА широким спектром действия, данный препарат показан и при других тревожных

расстройств (А. Hoffart et al., 1993; Y. Lecrubier, 1998). По своей эффективности ТЦА не уступают СИОЗС, однако их прием ассоциируется с серьезными побочными эффектами (обусловленными антихолинергическим действием и влиянием на сердечно-сосудистую систему), а также с опасностью передозировки. Из-за этого данные средства назначают только в том случае, если оказались неэффективны ≥ 2 препарата 1-й линии.

ИМАО. Действие классических неселективных ИМАО – фенелзина и трианципромина – при ПР, диагностированном согласно критериям DSM, не изучено. В то же время известно, что эти средства эффективны для коррекции фобического избегания у лиц с ПА (D. Sheehan et al., 1980; R. Lydiard, J. Ballenger, 1987). ИМАО назначаются редко, что связано с их побочными эффектами, опасностью передозировки, необходимостью диетических ограничений, неблагоприятными реакциями в случае совместного приема с тирамином. Тем немногочисленным пациентам, которые не отвечают на терапию другими лекарственными средствами, опытный психиатр может назначить ИМАО (M. Stein et al., 2010; S. Buch, M. Wagner, 2007). Действие селективного ИМАО селегилина у больных с ПР не изучено. Возможность применения при ПР моклобемида представляется сомнительной (M. Stein et al., 2010).

Прочие антидепрессанты. Данных для того, чтобы рекомендовать назначение мirtазапина и нефазодона, обладающих небольшой гепатотоксичностью, недостаточно. В открытых исследованиях бупропиона (D. Sheehan et al., 1983; N. Simon et al., 2003) получены противоречивые результаты, поэтому его также нельзя рассматривать как средство 1-й линии. Дополнительное назначение бупропиона возможно у пациентов с депрессией либо у тех больных, у которых на фоне терапии антидепрессантами возникла сексуальная дисфункция (L. Labbate et al., 1997).

БДТ. Наиболее изученными препаратами этой группы являются алпразолам и клоназепам (Cross National Collaborative Panic Disorder Study Group, 1992; G. Tesar et al., 1991). Такие БДТ, как лоразепам и диазепам, тоже показаны при ПР, хотя изучены менее досконально (American Psychiatric Association, 2009; R. Lydiard et al., 2001). Алпразолам, будучи эффективным и хорошо переносимым препаратом, снижает частоту и тяжесть ПА уже через несколько дней от начала терапии. Широкому использованию данного средства препятствует невозможность одномоментного приема его суточной дозы. Кроме того, у некоторых больных возникает синдром междочного рикошета (J. Netman et al., 1987). Клоназепам, обладая длительным периодом полувыведения, характеризуется более сильным действием. Его эффективность сопоставима с таковой алпразолама (G. Tesar et al., 1991). В то же время клоназепам требует лишь одно- или двукратного приема, поскольку замедленная элиминация лекарственного вещества нейтрализует колебания его плазменной концентрации. Применение как алпразолама, так и клоназепама одобрено FDA. Ежедневный прием БДТ всегда приводит к физиологической зависимости, а в случае его прекращения – к синдрому отмены. Важно различать понятия «наркотическая зависимость» (при немедицинском применении средства) и «физиологическая зависимость» (имеет атрогенную природу). У пациентов с тревожным расстройством, которые не употребляли наркотиков, последняя возникает редко (R. DuPont, 1997). К нежелательным эффектам БДТ относят седацию, атаксию, общую слабость и субъективные расстройства памяти (J. Gladsjo et al., 2001).

Противосудорожные средства. Сведения об эффективности антиконвульсантов при лечении ПР ограничены результатами только одного многоцентрового плацебо контролируемого исследования, в котором изучался габапентин (A. Pande et al., 2000). Натрия вальпроат изучался лишь в открытых исследованиях (C. Woodman, R. Noyes, 1994). Имеются указания на то, что данный препарат следует назначать пациентам с ПР на фоне биполярного расстройства (M. Baetz, R. Bowen, 1998) и алкоголизма (K. Vgady et al., 1994; G. Perugi et al., 2010). Эффекты тиагабина, вигабатрина и леветирацетама при ПР оценивались также только в открытых исследованиях (American Psychiatric Association, 2009; R. Lydiard, 2003).

Прочие средства. Буспирон – небензодиазепиновый анксиолитик – в качестве монотерапии ПР неэффективен (D. Sheehan et al., 1990). Классические нейролептики в лечении ПР не используют. У пациентов с ПР, резистентным к терапии, была констатирована эффективность таких антипсихотиков II поколения, как оланзапин (M. Hollifield et al., 2005; G. Sepede et al., 2006) и рisperидон (N. Simon et al., 2006).

КПТ

КПТ, как и фармакотерапия, эффективна для оказания неотложной помощи при ПР (D. Barlow, 2001). Стандартными компонентами КПТ, проводимой у пациентов с ПР,

являются когнитивно-реструктурирующие вмешательства, экспозиция и редукция возбуждения. КПТ существенно повышает вероятность успешной отмены БДТ (M. Otto et al., 2010). Обычно курс КПТ длится 12-16 нед (D. Barlow, 2001). В ряде исследований показано, что ПР-ориентированная КПТ эффективна у пациентов с коморбидностью (M. Craske et al., 2007; L. Allen et al., 2010). Другие работы не подтвердили этого (S. Woody et al., 1999).

Выбор адекватного объема терапии

Антидепрессанты

Примерно в 75% случаев недостаточная эффективность терапии ПР связана с неправильным выбором дозы и/или длительности назначения препаратов, обладающих антипаническим действием (N. Simon et al., 2002; D. Cowley et al., 1997; P. Roy-Byrne et al., 1999). Так называемые рекомендуемые дозы антипанических средств установлены в исследованиях, которые проводились, когда FDA еще только рассматривала возможность одобрения того или иного препарата. В результате целевая доза пароксетина составляет 40 мг/сут, хотя у многих пациентов средство эффективно и в меньших дозах. Для сертралина рекомендуемая терапевтическая доза варьирует от 50 до 200 мг/сут. Это объясняется тем, что, по данным пилотных исследований, между группами, получавшими различные дозы сертралина (50, 100, 200 мг/сут), какие-либо достоверные отличия отсутствовали. Как свидетельствует клинический опыт, у некоторых пациентов с ПР оптимальная доза может оказаться выше рекомендуемой. Таким образом, для того чтобы определить оптимальную дозу, ее следует постепенно титровать вплоть до достижения полного терапевтического эффекта либо развития побочных реакций.

Нередко на начальных этапах терапии СИОЗС, ИОЗСН или ТЦА наблюдается активация. О возможности ее возникновения пациента нужно предупредить заранее, объяснив при этом, что такая реакция не только не представляет опасности, но даже полезна, поскольку подтверждает правильность диагноза ПР. Больным, у которых активация возникает и на небольшой дозе, последнюю нужно уменьшить. С этой целью содержимое капсулы растворяют во фруктовом соке и рассчитывают, сколько миллилитров жидкости больному следует выпить, чтобы принять необходимую дозу лекарства.

ТЦА оставляют в резерве для тех пациентов, у которых оказались неэффективны ≥ 2 препарата 1-й линии. В настоящее время опубликованы только результаты исследований имипрамина. Так, согласно M. Mavissakalian и J. Perel (1989), эффективность имипрамина, принимаемого перорально, повышается, если его доза составляет примерно 150 мг и более. Те же авторы установили, что достижение стабильной концентрации имипрамина (с учетом дезипрамина) на уровне 125-150 нг/мл обеспечивает оптимальный баланс между фармакологическими и побочными эффектами данного средства. При более тяжелых состояниях, например в случае сопутствующей депрессии, может потребоваться прием более высоких доз имипрамина. Определение плазменной концентрации ТЦА помогает также оценить комплаентность больного.

БДТ

Для большинства пациентов вполне достаточной оказывается доза алпразолама в пределах 1,5-6,0 мг/сут, хотя некоторым пациентам могут понадобиться и большие дозы препарата – 8-10 мг/сут (I. Lesser et al., 1992; R. Lydiard et al., 1992). Оптимальная доза клоназепама находится в пределах 2-4 мг/сут. Таким образом, сила действия клоназепама примерно вдвое превышает таковую алпразолама (G. Tesar et al., 1991). При неадекватном ответе на проводимую терапию, сомнениях в должном комплаенте больного либо потребности в слишком высоких дозах препарата полезно определять плазменную концентрацию БДТ. Как показали исследования алпразолама, его уровень в плазме, равный 10 нг/мл, достигается пероральным приемом 1 мг вещества. Максимально выраженный клинический эффект без развития значимых побочных реакций возникает при плазменной концентрации 20-60 нг/мл (соответствует суточной дозе 2-6 мг) (I. Lesser et al., 1992). Адекватная терапия также подразумевает определенную длительность приема эффективной дозы лекарственного средства. Установлено, что при неосложненном ПР уменьшение частоты ПА, как правило, наблюдается через 4-6 нед (иногда даже через 1 нед) от начала приема антидепрессанта и БДТ. Однако у некоторых пациентов для реализации эффекта лечения требуется больше времени. Так, при наличии сопутствующей патологической эффект становится очевиден только через 8-12 нед.

Если по истечении указанных сроков эффект не наступает, дозу препарата целесообразно постепенно увеличить. Такой подход позволяет оптимизировать терапию и в то же время избежать побочных реакций. В таблице 3 представлены рекомендуемые дозы для основных лекарственных средств, применяемых у пациентов с ПР.

Таблица 3. Дозирование препаратов, обладающих антипаническим действием* (American Psychiatric Association, 2009)

Лекарственное средство	Период полувыведения, ч	Рекомендуемые дозы, мг/сут	
		стартовая	последующие
СИОЗС/ИОЗСН	Флуоксетин	24-72	5-10 20-40
	Циталопрам	35	5 20-40
	Сертралин	24	12,5-25 100-200
	Пароксетин	21	5-10 20-40
	Эсциталопрам	27-32	5 10-20
	Флувоксамин	15	25 100-200
БДТ	Венлафаксин	5-11	12,5 150-225
	Алпразолам**	6-12	0,5-1 2-6
	Лоразепам***	8-12	1,5-2 2-8
	Клоназепам	18-50	0,25-0,5 1-4
ТЦА	Имипрамин**	12-24	10 150-300
	Кломипрамин	11-20	10 50-150
	Дезипрамин	28-36	10 100-200
ИМАО	Фенелзин		15 45-60
	Трианципромин		10 30-40

Примечания. * Некоторые пациенты могут нуждаться в назначении более высоких доз препарата.
** Иногда требуется определение плазменной концентрации лекарственного вещества.
*** Суточная доза препарата должна быть разделена на несколько приемов.

Если больной принимает препарат в наиболее высокой из рекомендуемых доз, а полного клинического эффекта все же не удается достичь, разрешено дополнительное осторожное увеличение дозы лекарства. Обязательными условиями при этом являются соблюдение правил приема препарата, отсутствие значимых побочных реакций и токсических эффектов, тщательное наблюдение за пациентом. Так, например, некоторые больные нуждаются в приеме 10 мг/сут алпразолама. Назначая высокую дозу психотропного средства, психиатр должен этот факт задокументировать, а также обосновать. Кроме того, врачу совместно с пациентом необходимо взвесить потенциальную пользу и возможные риски такой тактики, а также убедиться в том, что больной дает осознанное согласие на проведение терапии.

КПТ

Хотя КПТ является достаточно стандартизированным методом, его лечебную «дозу» определить довольно трудно. Она может зависеть от количества проводимых сеансов, особенностей протокола и навыков психотерапевта. Продолжительность КПТ считается адекватной, если составляет по меньшей мере 12 нед (M. Otto, 2004). Некоторые исследователи считают, что может быть достаточно и 5 сеансов КПТ (M. Pollack et al., 2008).

Определение причины неадекватного ответа на стартовую терапию

У больных с недостаточной эффективностью стартовой терапии успешная модификация таковой требует поиска причин, поддерживающих персистенцию ПА, а также способствующих формированию непанической тревоги, коморбидного тревожно-депрессивного расстройства, резидуальной фобии и проч. (табл. 4).

Персистирующие ПА

Если на фоне терапии, оптимальной по дозе и продолжительности, выраженность ПА уменьшилась, но атаки, тем не менее, продолжают персистировать, к лечению следует добавить БДТ или КПТ. При ситуационно обусловленных ПА необходимо исключать наличие у пациента социофобии, посттравматического стрессового или обсессивно-компульсивного расстройства (M. Craske et al., 2010; M. Jack et al., 1999). Данная патология служит показанием для дополнительного проведения специфической КПТ с экспозицией. Если течение неожиданно возникающих ПА никаких изменений не претерпевает, рекомендуется назначить другой СИОЗС или ИОЗСН.

Персистирующая непаническая тревога

Нередко врачи забывают о том, что у пациента может развиться переносимость антидепрессантов, которая сама по себе является потенциальной причиной персистирующей тревоги. Иногда ее провоцируют социофобия либо генерализованное тревожное и посттравматическое стрессовое расстройство. Если у пациента, принимающего БДТ с периодом полувыведения средней длительности (алпразолам или лоразепам), тревога нарастает либо перед приемом очередной дозы препарата, либо утром (при приеме лекарства до отхода ко сну), то, возможно, больному показано длительнодействующее средство, например клоназепам. Нужно расспросить пациента о принимаемых им медикаментах, в т. ч. о средствах нетрадиционной медицины и фитотерапевтических препаратах,

Продолжение на стр. 30.

ВРАЧЕБНЫЙ ПРАКТИКУМ

R.B. Lydiard

Паническое расстройство, резистентное к терапии

Продолжение. Начало на стр. 28.

о которых больной без специального вопроса может и не упомянуть. Злоупотребление алкоголем и наркомания усугубляют течение ПР и снижают эффективность терапии (J. Robinson et al., 2009; M. Otto et al., 1992). По данным контролируемого исследования, у пациентов с ПР и алкогольной зависимостью выраженность тревоги уменьшается на фоне сочетанного назначения КПТ и СИОЗС, но лишь при условии профилактики запоя (A. Schade et al., 2007).

Коморбидное депрессивное расстройство

При неадекватном ответе на лечение необходимо исключать ранее не распознанную депрессию. В случае коморбидности депрессия и ПР способствуют взаимному отягощению и пролонгации течения с формированием резистентности к стандартной терапии (M. Keller, D. Hanks, 1993; R. Kessler et al., 1998; P. Roy-Byrne et al., 2000). Частичный ответ на прием антидепрессантов является показанием для интенсификации лечения. Если агрессивная фармакотерапия, предусматривающая прием по меньшей мере 2 антидепрессантов или КПТ,

неэффективна, больным с депрессией показан имипрамин в дозах, позволяющих достичь целевого уровня препарата в крови. Некоторых пациентов стоит постепенно переводить на СИОЗС или ИОЗСН, осторожно уменьшая при этом дозу имипрамина.

Нередко ПР сопутствует биполярное расстройство (N. Simon, D. Fischmann, 2005; C. Doughty et al., 2004; E. Kilbane et al., 2009; R. Goodwin, C. Hoven, 2002). Наличие такой коморбидности служит предиктором плохого прогноза для обоих заболеваний (R. El-Mallakh, M. Hollifield, 2008; J. Lee, D. Dunner, 2008). Часто во время первоначального обследования врач не диагностирует биполярное расстройство второго типа, поскольку эти пациенты не способны ни к самораспознаванию периодов гипомании, ни к описанию их как болезненного состояния. Наличие в семейном анамнезе указаний на циклические изменения настроения повышает вероятность у пациента биполярного расстройства. Если терапия антидепрессантами вызывает аффективную дестабилизацию, необходимо, во-первых, уменьшить дозу препарата либо отменить его полностью, а во-вторых, назначить стабилизаторы настроения. По мнению некоторых авторов (C. Woodman, R. Noyes, 1994), хорошей альтернативой служит прием натрия вальпроата. Положительное действие данного средства констатировано у пациентов с ПР и сопутствующим биполярным расстройством, в т. ч. у лиц, злоупотребляющих алкоголем (K. Brady et al., 1994; G. Perugi et al., 2010; G. Perugi et al., 2002). У некоторых больных эффективны короткодействующие атипичные нейролептики (M. Menaster, 2005; L. Oguc, S. Cavajuga, 2003). У каждого конкретного пациента нужно соотносить риск проводимой терапии с тяжестью заболевания и выраженностью функциональных нарушений.

Резидуальное фобическое избегание

Диагностируя резидуальное избегание, необходимо установить, действительно ли недостаточна экспозиция агорафобии и не имеется ли у больного сопутствующего тревожного расстройства, которое обуславливает избегание. В последнем случае показано дополнительное назначение КПТ. Если же социальное избегание вызвано деморализацией или социальной депривацией, причиной которой является пониженное настроение, необходимо проводить более активную терапию депрессии.

Прочие факторы

Усугубление ПР и снижение эффективности его лечения может быть результатом воздействия психосоциального стресса. В таких случаях пациента следует вновь спросить о насущных проблемах, межличностных конфликтах, а также о профессиональных и семейных неурядицах. Часто комплаенс больных к терапии — к приему медикаментов или советам по изменению стиля поведения — оказывается довольно низким. Одна из причин этого состоит в том, что пациент не понимает принципов назначаемой терапии. Некоторые больные нуждаются в неоднократном разъяснении природы их заболевания и/или правил, которых необходимо придерживаться в процессе лечения.

В ряде случаев полезно использовать и другие приемы, повышающие эффективность терапии. Например, имеет смысл сделать более частыми визиты пациента на консультации. Это позволяет укрепить контакт с больным и создать атмосферу большего доверия к врачу. Еще одним рекомендуемым подходом являются занятия йогой или медитационными практиками, которые повышают толерантность к стрессу.

Неэффективность стартовой терапии: что делать дальше?

Если сомнения в правильности диагноза отсутствуют, объем терапии выбран правильно и учтены все факторы, которые могут повлиять на лечение, то недостаточная эффективность последнего требует пересмотра тактики. Принципиально нужно либо усилить стартовую терапию дополнительными назначениями, либо изменить характер терапии в целом. В настоящее время доступны результаты только одного проспективного исследования, изучавшего вопрос о резистентности к СИОЗС (N. Simon et al., 2009). Согласно полученным данным, повышение стартовой дозы препарата, равно как и дополнительное назначение БДТ или КПТ, оказывают сходный эффект, который состоит в незначительном увеличении частоты ремиссии. Однако вследствие малого количества обследованных выводы данной работы окончательными признать нельзя.

Повышение эффективности фармакотерапии

Предложено несколько подходов, позволяющих повысить эффективность лечения резистентной ПР. В частности, клинический опыт показывает, что одним из таких подходов может быть присоединение БДТ. С другой стороны, для потенцирования терапии резистентной депрессии назначают пиндолол — β-адреноблокатор, обладающий свойствами агониста серотониновых рецепторов. Так, по данным небольшого контролируемого исследования, в котором участвовали больные, не отвечавшие на 8-недельный курс лечения флуоксетином (20 мг/сут), дополнительное назначение пиндолола повышало эффективность терапии (S. Hirschmann et al., 2000). В то же время следует учитывать, что стартовая доза и длительность приема СИОЗС могли быть недостаточны (D. Michelson et al., 1998). L. Tiffon и соавт. (1994) считают, что у пациентов с ПР, у которых отсутствует ответ на монотерапию СИОЗС или ТЦА, эти препараты нужно комбинировать. По данным, основанным на неконтролируемых исследованиях, при резистентном ПР необходимо дополнительно назначать миртазапин (V. Carli et al., 2002) или атипичные нейролептики (M. Hollifield et al., 2005; N. Simon et al., 2006). Однако такой подход возможен лишь у крайне тяжелых пациентов. Как показали J. Prasko и соавт. (2007), обследовавшие небольшую группу больных, повторное проведение транскраниальной магнитной стимуляции повышает эффективность лечения ПР, резистентного к СИОЗС. Тем не менее широкому внедрению этой методики препятствует ее малодоступность. Наконец, в качестве эффективного подхода зарекомендовало себя дополнительное проведение КПТ (M. Otto et al., 1999; M. Pollack et al., 1994; E. Heldt et al., 2006).

Повышение эффективности КПТ

Существует крайне мало сведений об эффективности дополнительного назначения медикаментозной терапии больным, у которых ответ на КПТ оказался недостаточно выраженным. В частности, известно, что у стационарных пациентов, подвергавшихся поведенческой терапии, ее эффективность возрастала при дополнительном приеме кломипрамина (A. Hoffart et al., 1993). В амбулаторных условиях действие КПТ потенцировал СИОЗС пароксетин (M. Kampman et al., 2002). В целом данные литературы говорят о том, что комбинированное назначение медикаментов и психотерапии не имеет существенных преимуществ перед применением одной только КПТ (D. Barlow et al., 2000; T. Furukawa et al., 2007).

Замена терапии

Если стартовая терапия не вызвала существенного клинического улучшения, лечение требует пересмотра. Больным, получающим медикаменты, целесообразно заменить один препарат 1-й линии на другой (СИОЗС или ИОЗСН). После того как были испробованы 2 различных СИОЗС или один СИОЗС и один ИОЗСН, рекомендуется прием лекарственного средства 2-й линии — ТЦА или БДТ (American Psychiatric Association, 2009). При замене одного антидепрессанта другим (СИОЗС / ИОЗСН) первый препарат, как правило, отменяют не сразу. Сперва назначают новое средство, дозу которого постепенно титруют до среднетерапевтической, после чего столь же постепенно снижают дозу отменяемого лекарства. Этот процесс, благодаря которому снижается риск развития синдрома отмены СИОЗС, обычно занимает несколько недель и требует тщательного наблюдения.

Если пациент может и хочет находиться на диете с ограниченным содержанием тирамина, допустимо назначать более старые антидепрессанты — ИМАО. Недавно были подтверждены данные о том, что у больных, резистентных ко всем прочим лекарственным средствам, следует применять фенелзин (S. Buch, M. Wagner, 2007). ИМАО могут назначать только психиатры, имеющие опыт работы с этими препаратами, в частности умеющие оказывать помощь при возникновении побочных эффектов. По меньшей мере за 2 нед до начала приема данных средств нужно снизить дозу и отменить все прочие антидепрессанты.

За исключением результатов одного контролируемого исследования, посвященного психодинамической психотерапии (B. Milrod et al., 2007), не существует каких-либо данных, свидетельствующих о существовании при ПР эффективной альтернативы индивидуальной или групповой КПТ. Кроме того, комплаентность пациента будет повышаться, если ему предоставлять достаточно полную информацию об особенностях его заболевания.

Перевел с англ. Глеб Данин

3

Таблица 4. Распознавание факторов, снижающих эффективность терапии ПР

Симптоматика, не поддающаяся коррекции	Рекомендуемая тактика	
	Особенности	
Персистирующие ПА	Внезапные приступы	Корректировать терапию. Если достигнут частичный эффект: <ul style="list-style-type: none"> • увеличить дозу и продолжить наблюдение; • добавить второй препарат; • использовать КПТ; • назначить имипрамин с мониторингом его плазменной концентрации. Если эффект отсутствует полностью: <ul style="list-style-type: none"> • убедиться в правильности диагноза; • заменить препарат другим средством или КПТ
	Ситуационно обусловленные	При агорафобии — дополнительно назначить КПТ При наличии посттравматического стрессового и обсессивно-компульсивного расстройства, социофобии: провести специфическую КПТ; увеличить дозу антидепрессанта; дополнительно назначить БДТ
Персистирующая непаническая тревога	Резидуальная рецидивирующая тревога	Дополнительно назначить БДТ или увеличить его дозу. Дополнительно назначить КПТ
	Активация, вызванная приемом антидепрессантов	Корректировать дозу; дополнительно назначить БДТ, β-адреноблокатор
	Синдром междозного рикошета на фоне приема БДТ	Назначить пролонгированный БДТ
	Психосоциальный стресс	Провести обучение пациента. Оздоровить окружающую среду. Корректировать план лечения
	Алкоголизм/наркомания	Провести оценку, лечение, консультирование
Прочие психические заболевания	Генерализованное тревожное расстройство	Увеличить дозу антидепрессанта. Дополнительно назначить БДТ или увеличить его дозу. Провести специфическую КПТ
	Агорафобия	Провести КПТ
Резидуальное избегание	Социофобия, посттравматическое стрессовое и обсессивно-компульсивное расстройство	Провести специфическую КПТ
	Депрессия	Интенсифицировать антидепрессивную терапию. Дополнительно назначить КПТ
Отсутствие комплаенса	Биполярное расстройство	Назначить стабилизаторы настроения ± БДТ
	Неадекватное понимание пациентом либо его родственниками сути проблемы	Провести обучение пациента. Ознакомить пациента с соответствующими информационными ресурсами
	Сексуальная дисфункция, увеличение массы тела	Назначить бупропион, силденафил или провести замену препарата