

Е.А. Хаустова, д.м.н., профессор, В.Г. Безшейко,
Український науково-дослідницький інститут соціальної та судової психіатрії та наркології, г. Київ

Новые мишени в лекарственной терапии тревожных расстройств: преимущества и недостатки прегабалина

Актуальность

Согласно докладу ВОЗ от 2001 года в мире насчитывалось около 450 млн людей с нейropsychическими расстройствами. У каждого четвертого индивида в течение жизни возникает от одного до нескольких психических или поведенческих расстройств. В докладе также отмечено, что распространенность генерализованного тревожного расстройства (ГТР) лишь немногим меньше, чем депрессии, и, по данным сети учреждений первичной медицинской помощи разных стран мира, составляет около 7,9%. Кроме того, тревожные расстройства стабильно входят в статистику ВОЗ по лидирующим причинам утраты трудоспособности и другим важным показателям влияния заболевания на здоровье населения. Так, например, паническое расстройство находится на 11-м месте в структуре всех причин по YLDs (years of life lived with disability – годам жизни, прожитым с потерей трудоспособности) среди лиц в возрасте 15-44 лет, сразу после дорожно-транспортных происшествий, опережая астму и зависимость от психоактивных веществ. Таким образом, ввиду широкой распространенности и существенного влияния на трудоспособность проблема лечения тревожных расстройств является одной из приоритетных для современной медицины.

Проблема диагностики

По данным сети учреждений амбулаторно-поликлинической помощи, больные редко сообщают участковому терапевту или семейному врачу об имеющихся симптомах тревоги или депрессии, особенно при их слабой степени выраженности. Кроме того, далеко не все пациенты с подобными симптомами нуждаются в лечении. Следовательно, перед специалистом возникает сложная задача по выявлению больных, страдающих тревожным или депрессивным расстройством и нуждающихся в лечении. В большинстве случаев пациенты смущались, не считали необходимым тратить время врача или боялись, что само упоминание о собственных эмоциональных проблемах приведет к еще большему дистрессу. При этом установлено, что более чувствительные к невербальным коммуникациям врачи чаще выявляют симптомы депрессивных и тревожных расстройств. В научной работе, в которой были представлены эти результаты, также отмечается, что врачи, часто «обвиняющие» своих пациентов, реже используют психологические методы диагностики, соответственно, реже обнаруживают дистресс.

Современная терапия тревожных расстройств

В настоящее время доказанной эффективностью в лечении этой группы заболеваний обладают как фармакологические препараты, так и психотерапия. Причем часто эффективность последней настолько высока, что она рассматривается в качестве терапии первой линии. В частности, это касается применения когнитивно-поведенческой терапии при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР), панических расстройствах, ГТР, социальной фобии. Выбор в пользу фармакологических или психологических интервенций следует осуществлять на основании их доступности и пожеланий пациента. В Украине медикаментозное лечение намного доступнее по сравнению с психотерапией и является более предпочтительным методом для большинства пациентов.

Однако не все лекарственные средства, которые обладают анксиолитической активностью, используют одинаково часто и с той же целью. Одни препараты быстрее и эффективнее устраняют тревожность, другие применяются для поддерживающей терапии. Учитывая доказательную базу эффективности и безопасности, часть препаратов назначают в качестве терапии первой линии, а часть – как вспомогательное лечение. Эффективность ряда лекарственных средств еще только изучается. Это касается, в частности, использования гидрокортизона для профилактики развития ПТСР, которое положительно охарактеризовано в недавно опубликованном Кокрановском систематическом обзоре. Также наряду с другими проводятся клинические испытания эффективности нового анксиолитика этифоксина.

Следует отметить, что идеальной терапии тревожных расстройств не существует. Так, например, часто назначаемые в качестве длительного лечения селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), кроме медленного наступления эффекта, могут приводить к усилению выраженности симптоматики в инициальном периоде лечения. При выборе терапии следует учитывать также наличие коморбидных состояний, повышенного риска развития какой-либо патологии, возраст пациента и переносимость подобного лечения, если оно проводилось ранее. Необходимо учета множества факторов при выборе терапии обуславливает продвижение на фармацевтический рынок препаратов, механизм



Е.А. Хаустова

действия которых предполагает воздействие на различные мишени.

Прегабалин в терапии генерализованного тревожного расстройства

Прегабалин – производное гамма-аминомасляной кислоты, которое изначально в 2004 году было одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения боли, ассоциированной с диабетической периферической нейропатией. Однако позже стали появляться доказательства его эффективности и при других состояниях, включая фибромиалгию, эпилепсию, постгерпетическую невралгию, невропатическую боль, ассоциированную с повреждением спинного мозга, и тревожные расстройства.

Обзор доступных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) позволяет сделать вывод, что большинство работ, посвященных этой теме, проводились с участием пациентов с ГТР. В первом исследовании А.С. Pande и соавт. (2003) приняли участие 276 пациентов, которых распределили в группы с назначением прегабалина (150 или 600 мг/сут.), лоразепама (6 мг/сут) или плацебо. Эффективность лечения оценили с помощью шкалы оценки тревоги Гамильтона (HAM-A). Согласно результатам во всех группах активной терапии в сравнении с плацебо отмечалось достоверное снижение симптомов. Для прегабалина 150 мг/сут, прегабалина 600 мг/сут и лоразепама снижение баллов по HAM-A за 5 нед терапии составило 9,2, 10,3 и 12,0 соответственно, в то время как в группе плацебо – только 6,8. Наиболее частыми побочными эффектами в группах активной терапии была сонливость и головокружение. Тяжелых нежелательных явлений не обнаружили, как и синдрома отмены.

D.E. Feltner и соавт. (2003) подтвердили эти результаты на подобной выборке: 271 пациент с ГТР, получали прегабалин 50 мг (n=70), прегабалин 200 мг (n=66), лоразепам 2 мг (n=68) или плацебо (n=67). Основной конечной точкой были изменения по шкале тревоги Гамильтона, курс лечения составил 4 нед. Согласно полученным данным достоверные улучшения в сравнении с плацебо наблюдались для прегабалина в дозе 200 мг и лоразепама и составили 3,9 и 2,35 балла по шкале HAM-A соответственно. В целом терапия переносилась хорошо. В группе прегабалина 200 мг чаще отмечали сонливость и головокружение, однако эти побочные эффекты имели небольшую интенсивность и быстро проходили.

Под руководством D.E. Feltner (2008) было проведено еще одно исследование эффективности прегабалина, уже в длительной перспективе. Вначале препарат назначили курсом 8 нед 624 амбулаторным пациентам с ГТР. Далее участников, у которых отмечался клинический ответ, распределили в 2 группы – с назначением прегабалина 450 мг/сут или плацебо уже на 24 нед. Основной конечной точкой служил рецидив ГТР. По окончании периода наблюдения в группе плацебо рецидив выявили у 65% пациентов, а в группе прегабалина – только у 42%.

Группа ученых под руководством S.A. Montgomery провела два клинических испытания по данному лекарственному средству. В первом эффективность препарата сравнивали с таковой венлафаксина, во втором – на выборке пациентов пожилого возраста. В пояснении результатов авторы отметили более быстрое снижение тревоги на фоне применения прегабалина в сравнении с таковым при использовании венлафаксина. Таким образом, достоверные улучшения по шкале HAM-A для первого препарата наступили уже на первой неделе приема, а для второго – только после 2 недель терапии. Частота прекращения лечения в связи с возникновением нежелательных явлений для венлафаксина, прегабалина

Продолжение на стр. 28.



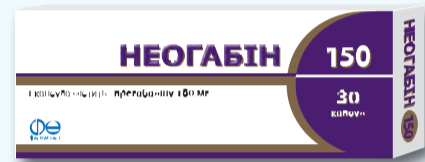
ФАРМАСТАРТ

Неврология • психиатрия

НЕОГАБИН (ПРЕГАБАЛИН)



П.С. МБ України № УА /13/02/01/02



П.С. МБ України № УА /13/02/01/02



П.С. МБ України № УА /13/02/01/01



П.С. МБ України № УА /13/02/01/01

- **Высокая эффективность** при нейропатической боли^{1,2}, фибромиалгии^{3,4}, и генерализованном тревожном расстройстве^{5,6}
- **Доказанная биоэквивалентность** оригинальному прегабалину⁷
- **Самый доступный по цене** прегабалин в Украине⁸

1. Arez JC, et al. BMC Neurology 2008; 8:55.
2. Dworkin RH, et al. Neurology 2003; 60:1274-85.
3. Griffin LJ, et al. Pain 2008; 138(3):419-31.
4. Apfel M, et al. J Pain 2008; 9(9):1992-2005.
5. Pickles K, et al. Arch Gen Psychiatry 2008; 65(9):1022-30.
6. Yeh WW, et al. Neuropharmacology 2010; 59:1882-92.
7. Клиническое исследование по оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов. Код исследования: ППС-РБ. Завоевано дважды в год, 2014, стр.8.
8. Препараты «Аптека», №33 (96), 18 августа 2014 г.

Состав: действующее вещество (препарат) 1 капсула содержит 75, 150 мг прегабалина; вспомогательные вещества: **Лакричные зерна**, Консилит, **Основные физико-химические свойства:** Фармакологическая группа: Противосудорожные средства, Код АТС: N02A X16, **Показания:** Невропатическая боль у взрослых, Эпилепсия (в качестве дополнительной терапии при идиопатической эпилепсии у взрослых, эпилепсии с локализованными приступами), Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) у взрослых, Фибромиалгия. **Фармакодинамика:** Действующее вещество – прегабалин, что представляет собой оптически-активный изомер (S)-5-(амино-2-метил-1-гидрокси-3-метил-2-пропилокси) пентан-3-ола. **Механизм действия:** Прегабалин связывается со специфическим субъединицей (α2-β3) в постсинаптических ГАМК-ергических нейронах и нейронах нервной системы, модулируя и увеличивая [GABA]_{in} в нейронах. **Побочные реакции:** Наиболее частыми побочными реакциями (более 10%) были сонливость и головокружение. Побочные реакции были обычно легкими до умеренными по интенсивности. Перечисленные побочные реакции (как минимум) были связаны с основным фармакологическим действием прегабалина. **Побочные реакции, которые наблюдались:** Со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения. Со стороны метаболизма и питания: усиление аппетита, анорексия, гипонатриемия. Со стороны иммунной системы: аллергия (включая отек Квинке), гиперчувствительные реакции, дисчувствительность. Со стороны нервной системы: головная боль, потеря сознания, ухудшение умственных способностей. Со стороны психики: агрессия, суицидальные мысли, дисориентация, раздражительность, анорексия, истощение, снижение либидо, бессонница, депрессивный синдром, головокружение, дезориентация, дисперсия, импотенция, тремор. **Категория отпуска:** По рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения. Для получения детальной информации обращайтесь к инструкциям для медицинского персонала лекарственных средств. О действующем значении или жалобах на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,
г. Киев, бульв. И. Ляпса, 8;
Тел.: (+38-044) 281-23-33;
www.phs.com.ua



ФАРМАСТАРТ

НЕВРОЛОГІЯ • ПСИХІАТРІЯ

МЕМОКС

(мемантин)



Рекомендован

для лечения деменции при болезни Альцгеймера¹ и деменций другого генеза²

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату³

Один из самых доступных по цене мемантинов в Украине⁴

1. The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2-32 (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias.
2. Urgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoffler A. et al. Efficacy and safety memantine in patients with mild to moderate vascular dementia; a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // Stroke. - 2002. - V. 33(7). - P. 1834-1839.
3. Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, Clin. Report, Jan. 2007, Summary, p. 8.
4. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_prices_drugs/?_pg=1

Состав:

действующее вещество: мемантин;
1 таблетка содержит мемантина гидрохлорида 10 мг или 20 мг.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые при деменции. Код АТС N06D X01.

Показания. Болезнь Альцгеймера от легкой степени до тяжелых форм.

Побочные реакции: гиперчувствительность, сонливость, головокружение, артериальная гипертензия.

Фармакодинамика. В проявлениях симптомов и прогрессировании нейродегенеративной деменции важную роль играет нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, особенно с участием NMDA-(N-метил-D-аспартат)-рецепторов. Мемантин представляет собой потенциалзависимый, средней аффинности неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Мемантин регулирует эффекты патологически повышенных уровней глутамата, который может привести к дисфункции нейронов.

Категория отпуска. По рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения

Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044)281-23-33.



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8
Тел.: (+38 044) 281-23-33
www.phs.ua

Е.А. Хаустова, д.м.н., профессор, В.Г. Безшейко,
Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

Новые мишени в лекарственной терапии тревожных расстройств: преимущества и недостатки прегабалина

Продолжение. Начало на стр. 27.

400 мг/сут, прегабалина 600 мг/сут и плацебо составила 20,4; 6,2; 13,6 и 9,9% соответственно. В следующей своей работе авторы пришли к выводу об эффективности и безопасности препарата в гибких дозах (150-600 мг) в лечении пациентов пожилого возраста (>65 лет). Кроме достоверного улучшения по шкале HAM-A в сравнении с плацебо (-9,8 и -7,2 соответственно; $p=0,0052$), отмечалось улучшение по шкале депрессии Гамильтона (-5,48 и -4,02 соответственно). Частота развития нежелательных явлений во всех группах была схожей и для прегабалина составила 10,7%, для плацебо — 9,4%. При оценке эффективности прегабалина в сравнении с венлафаксином исследователи пришли к похожему выводу. В отношении эффективности прегабалин не уступал венлафаксину согласно редукции баллов по HAM-A.

По результатам исследования, пиковая редукция симптомов тревоги наступает на фоне приема дозы 450 мг/сут. Однако согласно данным М.В. Boschen (2012) в случае соматической тревоги можно достичь большей эффективности, если увеличить дозу до 600 мг/сут.

По завершении систематического обзора с метаанализом указанных РКИ М.В. Boschen (2011) заключил, что прегабалин эффективен для лечения ГТР. Общий размер эффекта составил 0,364, что соответствует среднему размеру эффекта, а отдельно для психического (эмоционального) и физического (соматического) компонентов тревоги — 0,349 и 0,239 соответственно.

Прегабалин и другие тревожные расстройства

Среди тревожных расстройств, лечение которых с помощью прегабалина имеет серьезную доказательную базу, следует особо отметить социальную фобию. Впервые подобное исследование провели А.С. Pande и соавт. (2004). В нем приняли участие 135 пациентов, получавших лечение этим препаратом в течение 10 нед. Оценивали 2 варианта дозирования прегабалина: 150 мг/сут и 600 мг/сут. Контрольная группа принимала плацебо. Достоверная эффективность по шкале социальной тревоги Либовитца (Liebowitz Social Anxiety Scale, LSAS) и краткой шкале социальной фобии (Brief Social Phobia Scale, BSFS) продемонстрирована только на фоне приема высокой дозы препарата. Причем наибольшие различия с плацебо были получены по подшкалам общего страха, избегания, социального страха и социального избегания шкалы LSAS. Наиболее частыми нежелательными эффектами прегабалина, как и в других РКИ, были сонливость и головокружение. Тяжелых побочных реакций не регистрировали.

Подтверждение действенности прегабалина при социальной фобии получила исследовательская группа под руководством J.H. Greist (2011). В этом РКИ пациенты, соответствующие критериям данного расстройства по DSM-IV, принимали препарат в дозе 450 мг/сут в течение 10 нед, после чего были распределены в 2 группы с дальнейшим приемом прегабалина или его заменой на плацебо с длительностью приема 26 нед. Результаты были сходны с таковыми в предыдущей работе: достоверное улучшение по шкале LSAS как по общему баллу, так и для отдельных подшкал. Кроме того, авторы использовали опросник страха Маркса (Marks Fear Questionnaire, MFQ), согласно которому также регистрировали достоверное улучшение в подшкалах общей и социальной фобий.

Длительную эффективность прегабалина при ГТР, социальной фобии и паническом расстройстве оценивали S. Montgomery и соавт. (2013). В исследование включили 528 пациентов, которые получали препарат в дозе от 150 до 600 мг/сут на протяжении года. После курса терапии больных обследовали в соответствии со шкалой клинической глобальной оценки тяжести заболевания (Clinical global Impression of Severity, CGI-S). Исходя из ее результатов, участников относили к ответившим (>2 баллов) или не ответившим (≤2 баллов) на лечение. Дизайн исследования не предполагал наличия контрольной группы. При сравнении с исходной симптоматикой у пациентов отмечали достоверное улучшение. Наиболее частым нежелательным явлением на фоне терапии было головокружение — у 12,5% пациентов. Сонливость, набор веса, головную боль и инсомнию регистрировали у 7,6; 5,5; 5,3 и 4,7% выборки соответственно.

В новом систематическом обзоре группа ученых из Польши во главе с P. Kawalec (2014) на основании результатов этих трех работ заключила, что прегабалин в дозах 450 и 600 мг/сут является эффективным и безопасным препаратом выбора для лечения социальной фобии. В частности, он может использоваться при непереносимости СИОЗС, как дополнительный препарат при лечении СИОЗС или когнитивно-поведенческой терапии.

При ряде других тревожных состояний эффективность прегабалина изучалась не так детально, однако следует отдельно отметить те состояния, при которых его использование может быть целесообразно.

• **Предоперационная тревога.** А. Ghai и соавт. (2012) получили хорошие результаты в контексте снижения тревоги (визуально-аналоговая шкала, VAS) и седации у пациентов, которым предстояло перенести хирургическое вмешательство.

• **Инсомния, вызванная тревогой.** По данным, полученным у здоровых добровольцев, прегабалин способен

изменять архитектуру сна, увеличивая долю восстановительного его периода (3-я и 4-я фазы сна). Кроме того, отмечали увеличение общего времени и эффективности сна по опроснику оценки сна (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, LSEQ). В целом улучшение сна часто регистрировали в исследованиях с выборкой пациентов с ГТР, фибромиалгией и нейропатической болью. По мнению ученых, этот эффект характерен для больных с повышенным уровнем тревоги.

• **Тревога у пациентов с депрессией.** Согласно имеющейся информации прегабалин обладает преимуществами перед бензодиазепинами в качестве дополнительной терапии при депрессии у больных с высоким уровнем тревоги. В частности, анксиолитический эффект при таком лечении наступает быстрее. Кроме того, препарат снижает интенсивность симптомов депрессии.

• **Тревога у пациентов в сочетании с психическими и соматическими состояниями.** Прегабалин не только снижает интенсивность основного симптомокомплекса при фокальной эпилепсии, нейропатической боли и фибромиалгии, но и достоверно уменьшает тревогу и проявления депрессии, которые часто сопровождают указанные состояния. Благодаря этому прегабалин является препаратом первой линии терапии для пациентов с такими заболеваниями, что подтверждается рядом клинических руководств.

Место прегабалина в терапии тревожных расстройств (согласно современным руководствам)

Высокое качество доказательной базы в отношении анксиолитических эффектов прегабалина нашло отображение в рекомендациях Европейского агентства по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, EMA). В докладе, опубликованном в 2010 году, EMA на основании данных 22 РКИ пришло к заключению об эффективности препарата и рекомендовало его к использованию не только при периферической нейропатической боли, эпилепсии, но и при ГТР. Авторы отметили, что применение препарата ассоциируется с клиническими улучшениями (редукцией симптомов более чем на 50%) у около 52% пациентов с ГТР. Кроме того, специалисты Комитета по медицинским продуктам для использования у человека (Committee for Medical Products for Human Use) сделали вывод, что преимущества прегабалина значительно превосходят возможные риски.

Особого внимания заслуживают рекомендации Всемирной федерации биологической психиатрии (World Federation of Biological Psychiatry). В 2012 году рабочая группа этой организации по тревожным расстройствам, ОКР и ПТСР опубликовала новое руководство, в котором представила детальный обзор доказательной базы с соответствующими рекомендациями. Главная особенность лечения прегабалином, которая отличает его от другой стандартной терапии, — быстрое наступление анксиолитического эффекта (в первые дни после начала приема). По мнению авторов, имеющихся исследований достаточно, чтобы рекомендовать прегабалин в качестве терапии первой линии при ГТР наряду с СИОЗС и ИОЗСН. Также возможно назначение прегабалина как анксиолитического средства и при других состояниях, когда стандартные лекарственные средства не эффективны или не могут быть назначены, например, при нарушении функции печени, так как данный препарат имеет преимущественно почечный клиренс.

В новых рекомендациях Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) по терапии ГТР и панического расстройства, представленных в 2011 году, указывается, что лечение прегабалином является достаточно дорогостоящим. Учитывая распространенную в передовых медицинских организациях практику проведения анализа «цена-эффективность» для каждого препарата, авторы рекомендуют выбирать более дешевые аналоги, в данном случае СИОЗС и СИОЗСН, что снижает стоимость терапии. Прегабалин в руководстве рекомендуют использовать в случае неэффективности или непереносимости этих препаратов. Однако следует учесть, что стоимость лечения отечественным препаратом (Неогабин) гораздо ниже, чем прегабалином, выпускающимся зарубежными фармацевтическими компаниями. Это позволяет нивелировать ограничения, указываемые в рекомендациях NICE.

Терапию любого патологического состояния согласно современным представлениям следует проводить по принципу индивидуального подхода и центрированности на пациенте. Соответственно, перед назначением лечения необходимо тщательно взвесить все его преимущества и возможные риски в каждом конкретном случае (включая коморбидные соматические заболевания, генез тревоги, успешность предыдущей терапии, повышенный риск для определенных состояний). Прегабалин обладает уникальным механизмом действия, отличающим его от других анксиолитиков при хорошей переносимости, что позволяет назначать его как в качестве основной терапии (ГТР, социальная фобия), так и в случаях, когда лечение стандартными препаратами не может обеспечить значимые клинические улучшения или плохо переносится пациентом.

Список литературы находится в редакции.

