

Тривога під час війни та її наслідки

Повномасштабна війна, яка триває уже понад пів року, є величезним випробуванням для українського народу. Вона так чи інакше вплинула на психологічний стан кожної людини, в т. ч. навіть на тих наших земляків, котрі виїхали за межі України. Під час масштабних бойових дій тривогу та стрес переживають усі члени суспільства незалежно від того, чи вони є безпосередніми свідками цих подій, чи дізнаються про звірства армії агресора із засобів масової інформації. Звісно, що найбільше страждають мешканці східних і південних регіонів України, в яких часто рівень тривоги та стресу «зашкалює». У міру віддалення від гарячих точок їхня вираженість дещо зменшується. Біженці та внутрішньо переміщені особи також мають чимало проблем, адже змушені залишати звичне життя й адаптуватися на новому місці, долаючи мовно-культурний бар'єр і додатково відчуваючи свою провину щодо тих, хто залишився в країні та протистоїть військовій агресії. Перелічені фактори є передумовою формування широкого спектра тривожних порушень, котрі суттєво ускладнюють і без того нелегке життя наших громадян.

Біологічна роль тривоги

Загалом тривога належить до найважливіших сигнальних систем організму людини; її мета – мобілізація ресурсів організму й адаптація до функціонування в екстремальних умовах. Утім, хронічна тривога втрачає своє позитивне сигнальне значення та порушує нормальне функціонування організму («патологічна» тривога). Вона втрачає зв'язок із реальною загрозою і проявляється тривалим безпричинним неспокоєм. На відміну від фізіологічної патологічна тривога зумовлює виснаження, а не посилення адаптаційних можливостей організму.

Небезпека патологічної тривоги

Патологічна тривога – один із найчастіших і найпоширеніших розладів психіки, що не лише суттєво порушує життєдіяльність людини, а й чинить негативний вплив на перебіг соматичної патології. Сьогодні тривожні розлади розглядають як незалежний фактор ризику розвитку, несприятливого перебігу й наслідків серцево-судинних захворювань, а також смертності [1, 2]. Також відомо, що тривале персистування тривожної симптоматики істотно підвищує ризик суїциду [4].

Стрес і тривога в умовах війни є більш провокативними для здоров'я людини, ніж у мирний час. Цьому сприяють такі фактори: суттєві й різкі життєві зміни, руйнування життєвих планів; втрата близьких і знайомих; тягар особистої відповідальності за майбутнє своєї родини, складна фінансова ситуація; щоденні новини про обстріли мирного населення, катування та вбивства; параноїальні відчуття небезпеки у відносно спокійних місцях.

Звісно, що в разі таких обставин поширеність патологічної тривоги та тривожних розладів суттєво зростає. Варто зазначити, що чоловіки часто справляються з тривогою значно гірше за жінок. Дослідження Canadian Community Health Survey – Mental Health (2012) показало, що в результаті самогубств на тлі генералізованих тривожних розладів помирає у 4 рази більше чоловіків. Також чоловіки частіше починають зловживати алкоголем.

Отже, дуже важливо своєчасно виявляти тривожні розлади та проводити їхню адекватну корекцію.

Диференційна діагностика тривоги

Спостерігаючи пацієнта з ознаками тривожності, будь-який лікар повинен спочатку визначити, з якою тривогою він має справу: фізіологічною чи патологічною.

Характерною ознакою фізіологічної тривоги є ситуаційна зумовленість, тобто вона

не з'являється поза стресовими ситуаціями, її інтенсивність відповідає інтенсивності стресової події, вона не погіршує, а поліпшує діяльність людини і має тимчасовий характер. Тобто нормальна тривога завжди є тимчасовою ситуаційною реакцією організму на повсякденні стресові події.

Тільки в тих випадках, коли тривога не відповідає життєвій ситуації, що її спричинила (ні за силою, ні за тривалістю), або ж коли вона з'являється поза стресовими ситуаціями й порушує повсякденне життя, лікарю слід подумати про патологічну тривогу [5].

Часто пацієнти з патологічною тривогою звертаються до лікаря з соматичними та вегетативними проявами, які зачіпають практично всі органи й системи: серцево-судинну (порушення серцевого ритму, біль у грудній клітці, колювання артеріального тиску); дихальну (задишка чи відчуття задухи); нервову (запаморочення, головний біль, тремор, м'язові посмикування, парестезії, пітливість, припливи жару або відчуття холоду); шлунково-кишковий тракт (порушення апетиту, сухість у роті, відчуття «грудки в горлі», диспепсія, діарея чи закрепи, метеоризм, біль у животі); сечостатево (почастішання сечовипускання, зниження лібідо, імпотенція).

Соматизація тривоги частіше проявляється у вигляді декількох симптомів, серед яких болі різної локалізації, запаморочення, загальна слабкість, нудота, поліневрологічні симптоми [5, 6].

Сучасна терапія тривожних розладів передбачає застосування двох типів препаратів – протитривожних (анксіолітики) й антидепресантів із протитривожним (анксіолітичним) ефектом.

З огляду на різноманітність ринку анксіолітиків необхідно перерахувати основні вимоги до препаратів цього класу. Ідеальний анксіолітик має усунути тривогу будь-якої етіології у будь-якій ситуації, не спричиняючи при цьому седатції, синдрому відміни, фізичної чи психологічної залежності, психомоторних та когнітивних розладів. Окрім того, препарат повинен мати високий терапевтичний індекс, що визначає безпеку при передозуванні, та мінімальну поведінкову токсичність, під якою слід розуміти ступінь порушення повсякденної життєдіяльності хворого під впливом побічних ефектів терапії.

Традиційно для лікування тривожних розладів широко застосовуються препарати бензодіазепінового ряду, які характеризуються швидким розвитком ефекту. Однак тривалий прийом препаратів цієї групи майже завжди обмежується їхніми недоліками – властивістю спричиняти психомоторні та когнітивні порушення, звикання, провокувати депресію, а також необхідністю частого прийому таблеток і наявністю вираженого синдрому відміни. Як альтернатива бензодіазепіновим

похідним дедалі більшої популярності набуває буспірон. Цей препарат є серотонінергічним анксіолітиком, який поєднує у собі протитривожну й антидепресивну дію.

Буспірон – це анксіолітик, який ні за хімічною будовою, ні за механізмами дії не має відношення до жодного з інших відомих класів анксіолітиків (ні до барбітуратів, ні до бензодіазепінів, ні до карбаматів, ні до похідних дифенілметану). За хімічною будовою він належить до похідних азапірону.

Загальною властивістю всіх азапіронів є їхня висока спорідненість із серотоніновими 5-HT_{1A}-рецепторами, розташованими на поверхні серотонінергічних нейронів. Різні азапірони застосовуються в клінічній практиці як анксіолітики та антидепресанти, наприклад буспірон, або як атипівні антипсихотики (пероспірон) [7].

Фармакодинаміка та механізм дії буспірону

Буспірон є високоафінним агоністом 5-HT_{1A}-рецепторів [8]. Його афінність до цих рецепторів набагато вища, ніж до будь-яких інших підтипів рецепторів, за винятком D₃- та D₄-дофамінових рецепторів, до котрих він також має високу афінність. Вважається, що основні клінічні ефекти буспірону реалізуються саме через його взаємодію з 5-HT_{1A}-серотоніновими рецепторами мозку [9]. Певну роль буспірону в реалізації антидепресивних, анксіолітичних, просоціальних ефектів препарату пов'язують зі стимуляцією 5-HT_{1A}-рецепторів гіпоталамуса, а також гіпофіза, що спричиняє підвищення секреції окситоцину [10]. Антидепресивний, анксіолітичний й анальгетичний ефекти буспірону можуть бути опосередковані стимуляцією 5-HT_{1A}-рецепторів гіпоталамуса і гіпофіза, посиленням секреції β-ендорфіну [11].

Слід зазначити, що буспірон по-різному впливає на пресинаптичні та постсинаптичні 5-HT_{1A}-рецептори. Для пресинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів, які гальмують подальше виділення серотоніну в синапс, буспірон є майже повним агоністом. Його внутрішня агоністична активність майже повністю відповідає активності їхнього ендогенного ліганду – серотоніну. Для постсинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів буспірон є парціальним (частковим) агоністом, стимулюючи їх менш ефективно. Внутрішня агоністична активність буспірону щодо цих рецепторів становить ≈30% від активності серотоніну [12].

Потужна агоністична стимуляція буспіроном пресинаптичних авторегуляторних 5-HT_{1A}-рецепторів за механізмом негативного зворотного зв'язку зумовлює гальмування подальшого виділення серотоніну в синапс. Це супроводжується й початковим ослабленням

серотонінергічної нейропередачі [13, 14]. Однак за тривалого впливу буспірону пресинаптичні 5-HT_{1A}-рецептори десенситизуються, їхня патологічно підвищена чутливість, яка спостерігається за депресії та тривожних станів, починає знижуватися.

Внаслідок десенситизації пресинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів порушена в разі депресії, тривожних станів серотонінергічна нейропередача нормалізується. Саме з механізмом поступової десенситизації пресинаптичних авторегуляторних 5-HT_{1A}-рецепторів пов'язують відтермінований розвиток (через 2-4 тиж) початкових проявів антидепресивного й анксіолітичного ефектів буспірону [15, 16].

Що стосується постсинаптичних серотонінових 5-HT_{1A}-рецепторів, через які реалізуються багато основних фізіологічних ефектів серотоніну, кінцевий результат впливу на них буспірону (як і будь-якого парціального агоніста) залежить від вихідного стану серотонінергічної нейропередачі. При початково високій концентрації серотоніну та патологічно посиленій серотонінергічній нейропередачі (наприклад, у разі тривожних розладів) буспірон, що є слабшим парціальним агоністом порівняно із серотоніном, діє як його антагоніст. Водночас відбувається послаблення патологічно посиленої серотонінергічної нейропередачі. В комплексі з пресинаптичною дією це сприяє реалізації анксіолітичного ефекту буспірону, а також дозволяє корегувати побічні ефекти застосування серотонінергічних антидепресантів.

За низької концентрації серотоніну в синапсах (наприклад, при депресивних станах) буспірон, що є парціальним агоністом постсинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів, діє саме як агоніст. Це супроводжується посиленням патологічно ослабленої серотонінергічної нейропередачі, забезпечуючи антидепресивний ефект буспірону [15, 16].

Отже, буспірон здатен здійснювати нормалізуючий вплив на серотонінергічну нейропередачу залежно від її вихідного стану. На відміну від бензодіазепінів буспірон не діє на бензодіазепін-ГАМК-хлорид-іонофорний рецепторний комплекс і не впливає на зв'язування ГАМК. На відміну від бензодіазепінів буспірон не проявляє міорелаксантних або протисудомних властивостей, не спричиняє розвитку залежності, не зумовлює розвитку синдрому відміни після припинення прийому.

Буспірон також чинить помірну 5-HT₆- та 5-HT₇-блокувальну дію [17-19]. Водночас поєднання таких рецепторних властивостей може робити свій внесок в антидепресивну, анксіолітичну й прокогнітивну активність буспірону [20]. Буспірон не має самостійної клінічної цінності як антидепресант, але підвищує ефективність терапії препаратами класу селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) у випадках резистентних депресій як психотичного, так і невротичного генезу. Приєднання буспірону до стандартних схем терапії СИЗС сприяє суттєвому зниженню ризику розвитку сексуальної дисфункції [21].

Всі інші рецепторні властивості буспірону такі мізерні, що не мають клінічного значення. Зокрема, буспірон практично не зв'язується з M-холінергічними рецепторами, що зумовлює відсутність у нього седативного ефекту, антихолінергічних побічних ефектів, негативного впливу на когнітивні функції. Буспірон також не зв'язується із рецепторами γ-аміномасляної кислоти, зокрема з їхнім бензодіазепіновим або барбітуровим доменом. Це зумовлює відсутність

у буспірону здатності спричинити седацию, міорелаксацію, порушення пам'яті та когнітивних функцій, властиві бензодіазепінам та барбітуратам, а також відсутність у нього ризику звикання й залежності [22].

На відміну від гідроксизину буспірон не має М-холінолітичних і H₁-гістаміноблокувальних властивостей, тому він зазвичай не зумовлює сухості в роті, парезу акомодатції очей, закріпів та інших антихолінергічних побічних ефектів [23].

В експериментальних дослідженнях на тваринах було встановлено, що буспірон у дуже високих концентраціях (у клінічній практиці не застосовуються) чинить антидофамінергічну дію. Це проявляється зниженням рухової активності, спонтанності та ініціативи в експериментальних тварин. Однак навіть у високих дозах буспірон не спричиняв в експериментальних тварин властиві антипсихотикам каталепсії. Це свідчить про низький ризик розвитку екстрапірамідного синдрому при застосуванні буспірону [15, 16].

Фармакокінетика буспірону

Після перорального прийому буспірону в дозі 20 мг препарат швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Середня пікова концентрація у плазмі після прийому 20 мг препарату внутрішньо становить $\approx 2,5$ мкг/л, а час досягнення піку коливається в межах від 0,9 до 1,5 год (в середньому трохи <1 год) [15, 16]. Буспірон має низьку абсолютну біодоступність, оскільки піддається інтенсивному печінковому метаболізму при першому проходженні через печінку. Біодоступність буспірону при пероральному прийомі становить $\approx 3,9$ -4% від уведеної дози. У плазмі крові буспірон знаходиться здебільшого у зв'язаному з білками стані (86%) [15, 16].

Буспірон інтенсивно метаболізується в печінці (переважно за участю ізоферменту, цитохрому CYP450 3A4), в результаті чого утворюється низка гідроксильованих метаболітів [24]. Одним з основних метаболітів буспірону є 6-гідрокси-буспірон, рівень якого у плазмі у ≈ 40 разів перевищує рівень самого буспірону. Важливо зазначити, що 6-гідрокси-буспірон є високоафінним парціальним агоністом 5-HT_{1A}-рецепторів (K_i=25 нМ), який можна порівняти з афінитетом до 5-HT_{1A}-рецепторів самого буспірону: K_i=20 нМ. Показано, що 6-гідрокси-буспірон займає більшу частку 5-HT_{1A}-рецепторів (ніж сам буспірон) при введених буспірону в організм і, наймовірніше, відіграє основну роль реалізації терапевтичного ефекту буспірону [25, 26].

Середній період напіввиведення буспірону після одноразового введення коливається від 2 до 3 год (у середньому – 2,5 год) [15, 16]. Однак при багаторазовому повторному використанні буспірону період його напіввиведення дещо подовжується; його кінцевий (термінальний) період напіввиведення в разі постійного прийому, за даними різних дослідників, коливається від 2 до 11 год [25].

Відносно нетривалий період напіввиведення буспірону зумовлює необхідність прийому препарату 2-3 р/добу. Буспірон виводиться переважно із сечею у вигляді метаболітів (від 29 до 63% прийнятої дози у перші 24 год) і з фекаліями (від 18 до 38% прийнятої дози в перші 24 год) [26]. У пацієнтів із печінковою недостатністю період напіввиведення буспірону подовжується вдвічі та більше порівняно зі здоровими особами, тоді як площа під кривою «концентрація – час» буспірону збільшується в 13 разів. У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну від 10 до 70 мл/хв при площі поверхні тіла 1,73 м²) крива «концентрація – час» буспірону підвищується в 4 рази порівняно зі здоровими людьми (кліренс креатиніну >80 мл/хв) [27].

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Одночасне введення буспірону з такими сильними інгібіторами цитохрому CYP450 3A4, як верапаміл, дилтіазем, еритроміцин, ітраконазол, спричиняє суттєве підвищення концентрації буспірону в плазмі. Менш сильні інгібітори CYP450 3A4, як-от циметидин, алпразолам, мають менший вплив на концентрацію буспірону в плазмі крові [27].

Одночасне застосування буспірону із серотонінергічними антидепресантами (СИЗС, СИЗС та норадреналіну, кломіпрамін), триптанами, що застосовуються для лікування мігрені, й іншими серотонінергічними препаратами чи препаратами з побічною серотонінергічною активністю (наприклад, трамадол) здатне зумовити підвищення ризику серотонінового синдрому. Така комбінація не протипоказана та часто застосовується у клінічній практиці, але потребує уважного спостереження за хворим для своєчасного виявлення перших ознак розвитку серотонінового синдрому.

Результати досліджень продемонстрували, що буспірон не порушує здатності керувати автомобілем або працювати з небезпечними механізмами, не має клінічно значущої взаємодії з алкоголем та не посилює седативний ефект останнього. Втім, у період лікування буспіроном рекомендується утримуватися від вживання алкоголю [27].

Особливості клінічного застосування буспірону

Щоб уникнути розвитку побічних ефектів, рекомендується розпочати прийом буспірону з малих доз: по 5 мг 2-3 р/добу (10-15 мг/добу). Надалі доза буспірону поступово збільшується до терапевтичної, що становить зазвичай 20-30 мг/добу (по 10 мг 2-3 р/добу). При недостатній ефективності чи повній відсутності ефекту від цієї дози через 4-6-8 тиж, необхідних для оцінки її ефекту, доза буспірону може бути поступово збільшена до максимальної добової – 60 мг/добу (20 мг 3 р/добу чи 30 мг 2 р/добу) [28].

Короткий період напіввиведення буспірону, лінійність його фармакокінетики у всьому діапазоні терапевтичних доз, а також хороша його переносимість та мала кількість побічних ефектів дозволяють за потреби нарощувати його добові дози достатньо швидко. Рекомендується додавати по 5 мг/добу кожні 2-3 дні. Тривалість терапії може становити до 4 міс, при цьому клінічний ефект зберігається протягом 2-3 міс після відміни препарату.

До важливих переваг буспірону перед іншими ансіолітиками слід віднести його високу безпеку (зокрема, низький ризик тяжкого передозування), хорошу переносимість, незначну кількість побічних ефектів, відсутність розвитку залежності та синдрому відміни при різкому припиненні його прийому. Крім того, буспірон не має ейфоризувальної дії, не спричиняє седатії, не впливає на поведінку та повсякденну активність пацієнтів, не зумовлює порушення сексуальної функції [29].

Доказова база ефективності буспірону за різної психічної патології

Найбільший досвід застосування буспірону накопичено при **генералізованому тривожному розладі**. Докази ефективності буспірону в терапії генералізованого тривожного розладу підтверджуються результатами 10 подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень. Буспірон

продемонстрував високу ефективність у дозах 30 та 45 мг/добу. В одному з досліджень навіть у дозуванні 15 мг/добу його ефект значно перевищував плацебо та препарат порівняння. Ансіолітичний ефект буспірону, його вплив на психічний, соматичний, вегетативні компоненти триивоги були чітко підтвержені в роботах К. Rickels і співавт. та М. Strand і співавт. За результатами зазначених досліджень зроблено висновок, що буспірон ефективний у терапії генералізованого тривожного розладу та має виражену ансіолітичну дію, що характеризується редукцією як психічного, так і соматичного (зокрема, вегетативного) компонента тривоги без розвитку толерантності.

Слід зазначити, що через свій механізм дії буспірон є значно ефективним у випадках поєднання генералізованого тривожного розладу з депресією, особливо із симптомами норадренергічної та/або дофамінергічної недостатності, як-от пригніченість, апатія та ангедонія (Campbell C. Burton і співавт., 2011) [30].

За даними низки відкритих досліджень, буспірон ефективний також у терапії **посттравматичного стресового розладу** як у монотерапії, так і в комбінації з антидепресантами [30-33]. При застосуванні буспірону в пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом спостерігалось зменшення не лише тривожності, а й таких симптомів посттравматичного стресового розладу, як панічні атаки, безсоння, жахиття, порушення фазової структури сну, «флешбеки» (болючі психотравматичні спогади). Водночас поліпшувалися настрої хворих, їхній рівень енергії, повсякденної активності, зменшувалась вираженість депресивної симптоматики [34-36]. Зокрема, у відкритому дослідженні продемонстровано, що буспірон ефективний у терапії

посттравматичного стресового розладу в американських військових, які постраждали внаслідок бойових дій в Іраку [37].

Буспірон також чинить **антиагресивну** дію, що проявляється за ажитатії, дратівливості й агресивних дій на тлі найрізноманітніших психічних захворювань (деменція, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, розлади аутистичного спектра, черепно-мозкова травма тощо) [38]. Ефективність буспірону в дозах 15-60 мг/добу спостерігалась щодо вербальної (60%) та фізичної (90%) агресії [39-42].

Дані щодо впливу буспірону на **когнітивні функції** є суперечливими. В деяких дослідженнях показано помірну позитивну дію буспірону на когнітивні функції, в інших випробуваннях явного ефекту не відзначалося. В будь-якому разі на відміну від бензодіазепінів і седативних засобів буспірон не чинить негативного впливу на когнітивні функції, що вигідно відрізняє його від інших засобів, які застосовуються для корекції тривожних розладів [43].

ВИСНОВКИ

Буспірон – високоефективний ансіолітик за широкого спектра тривожних розладів. Найпереконливіші дані високої ефективності буспірону отримано при генералізованому тривожному розладі. Крім того, буспірон може з успіхом використовуватися як ансіолітик і при інших тривожних розладах, зокрема в разі панічного тривожного розладу, посттравматичного стресового розладу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував В'ячеслав Килимчук



СПІТОМІН®

життя без тривоги буспірон

- Зменшення симптомів тривоги
- Додаткова антидепресивна дія
- Відсутність залежності¹

Інструкція з медичного застосування.
Показання. Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруженості. **Фармакологічна група.** Ансіолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм ансіолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для ансіолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвивається синдром відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дозу визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначають по 5 мг буспірону гідроксиду 2-3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20-30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимально одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Фрагментатори не можна застосовувати без контролю професійного працівника часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Також забороняється печінка, тяжка ниркова недостатність, епілесія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Заморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомированість. Відпускється за рецептом лікаря. РДЛ № ІА/5603/01/01, № ІА/5603/01/02. **Виробник:** ЗІТ Фармацевтичний завод ЕПС, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтеся з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференції, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38