Клинический потенциал и перспективы применения препарата буспирон в терапии тревожных расстройств

А.Т. ДЗАМПАЕВ[1]*, И.А. СУВОРОВА[2], И.В. ДАМУЛИН[2]

[1]Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва; [2]Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Clinical potential and possibilities of using buspirone in the treatment of anxiety disorders

A.T. DZAMPAEV, I.A. SUVOROVA, I.V. DAMULIN

Botkin City Clinical Hospital, Moscow; Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Представлен обзор современных публикаций, посвященных эпидемиологии, психопатологии, диагностическим критериям, коморбидности наиболее часто встречающихся в практике тревожных расстройств — генерализованного тревожного расстройства и панического расстройства. Особое внимание уделено проблеме их фармакотерапии в аспекте эффективности основных классов лекарственных препаратов, включая буспирон. Представлены результаты клинических исследований буспирона.

Ключевые слова: *генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, эпидемиология, фармакотерапия, буспирон.*

The article reviews current publications on the epidemiology, psychopathology, diagnostic criteria and comorbidity of most frequently encountered in the practice anxiety disorders: generalized anxiety disorder and panic disorder. Special attention is paid to the pharmacotherapy of anxiety disorders in the aspect of efficacy of main classes of drugs, including buspirone. The results of clinical trials of buspirone are presented.

Key words: *generalized anxiety disorder, panic disorder, epidemiology, pharmacotherapy, buspirone.*

Тревожные расстройства представляют значимую медицинскую и социально-экономическую проблему, являясь одними из наиболее часто встречающихся в популяции нарушений психической деятельности [1]. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, тревожные расстройства относятся к первым десяти самым значимым проблемам здравоохранения [2—3]. Результаты двух крупномасштабных эпидемиологических исследований, проведенных в США и странах Европы в 2005 и 2010 г., показали, что на протяжении жизни тревожные расстройства развиваются у 21—30% популяции [4, 5]. Согласно данным исследования, выполненном среди населения США, годичная распространенность тревожных расстройств среди общей популяции составляет 18,1%, а пожизненная — 28,2%, что значительно больше, чем распространенность любого другого психического расстройства [4]. Что касается распространенности тревожных расстройств среди европейского населения, то широкомасштабное эпидемиологическое исследование, выполненное в 27 странах Европы и включившее более 65 млн. человек, показало, что распространенность тревожных расстройств у представителей популяции в возрасте от 18 до 65 лет на протяжении только одного года (последнего перед исследованием) составила 12—27%, а пожизненная распространенность тревожных расстройств составляет около 21—30% [6]. Данные о распространенности тревожных расстройств в нашей стране ограничены, в одном из ранних отечественных исследований распространенности тревожных расстройств, выполненном на небольшой популяции (500 человек) в 1990 г., тревога различной выраженности, включая отдельные симптомы, нормальные тревожные реакции и патологические тревожные состояния выявлена в 57,6% случаев. Тревожный синдром «в чистом» виде, без коморбидных состояний, выявлен у 27,5%. В исследованиях последних лет, зарубежных и отечественных авторов, подчеркивается актуальность распространения тревожных расстройств среди пациентов общей медицинской практики, и составляет 23—78%, среди контингента амбулаторных больных — в среднем 45,9% [7—8]. При этом распространенность панических атак в течение жизни среди пациентов общесоматической практики составляет 22,7%, а генерализованного тревожного расстройства, социофобии и неспецифических фобий может варьировать от 1,9 до 13,3% [4, 9].

Важная клиническая значимость тревожных расстройств подтверждается особенностями их течения. Доказано, что для тревожных расстройств характерно не ремиттирующее, а хроническое течение [10—11], и даже при успешном их лечении могут оставаться резидуальные проявления [12, 13]. При отсутствии адекватного лечения

© Коллектив авторов, 2014

*e-mail: alan.neurologist@yandex.ru

обнаруживается и высокий процент рецидивирования [13—14]. Для тревожных расстройств характерна высокая степень коморбидности с другими психическими и поведенческими расстройствами. В первую очередь речь идет о депрессии, которая в более чем половине случаев сопровождает патологическую тревогу [15]. Так, в эпидемиологических исследованиях показано, что депрессия встречается у 55,6% пациентов с паническим расстройством (ПР), у 62% — с генерализованным тревожным расстройством (ГТР). При этом сочетанное возникновение депрессивного и тревожного расстройства приводит к более тяжелому течению болезни, резистентности к стандартному лечению.

Как в международной, так и в отечественной практике среди хронических форм тревоги ПР и ГТР наиболее часто встречаются во врачебной практике. Недостаточная информированность врачей о тревожных состояниях часто является причиной их позднего распознавания, что приводит к переходу этих заболеваний в хроническое состояние, что обусловливает, в свою очередь, сложности терапии, возможность вызвать даже инвалидизацию таких пациентов. Несмотря на то, что в настоящее время клинико-диагностические аспекты тревожных расстройств достаточно хорошо представлены в литературе, вопросы, связанные с их ранней диагностикой и своевременным лечением, остаются актуальными.

Генерализованное тревожное расстройство: обзор результатов исследований в области эпидемиологии, психопатологии и диагностики

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — распространенное в популяции тревожное расстройство, имеющее хроническое или рекуррентное течение, сопровождающееся стабильным беспокойством и напряжением, приводящее к выраженной дезадаптации и повышенному суицидальному риску [16]. За последние годы существенно изменились диагностические критерии и подходы к классификации тревожных расстройств. С исторической точки зрения то, что сейчас обозначают ГТР, ранее называли термином «тревожный невроз». Впервые отдельный диагноз ГТР появился в 1980 г. и был введен в DSM-III, где он рассматривался как «остаточная» категория, которую применяли для классификации тревожных расстройств, не попадавших под другой диагноз. Лишь в версии DSM-III, пересмотренной в 1987 г. (DSM-III-R), это состояние было определено [17]. Также в DSM-III-R изменили требование к минимальной продолжительности — с 1 до 6 мес и ввели основной признак — чрезмерное беспокойство.

Эпидемиология ГТР

Среди всех тревожных расстройств ГТР составляет существенную долю — от 12 до 25%. По данным зарубежных авторов, распространенность ГТР в общей популяции в течение жизни сильно варьирует — от 0,1 до 8,5% и в среднем составляет около 5% среди взрослого населения. Распространенность ГТР в течение 12 мес определена в диапазоне от 2 до 3% [4, 18, 19]. Что касается данных о распространенности ГТР в РФ, то они указывают на наличие сформированного синдрома генерализованной тревоги у 6,1% населения крупного города [20]. Вместе с тем, зарегистрированных психиатрической службой больных ГТР крайне мало. По усредненным данным амбулаторных подразделений психиатрических служб четырех территорий РФ, они составляют около 0,035% населения или 3,5 на 100 тыс. населения. При этом 99% из них получают лишь консультативную помощь. По результатам клинико-эпидемиологического исследования, проведенного сотрудниками ГНЦ им. В.П. Сербского, состояние ни одного из пациентов одной из психиатрических больниц Москвы, имевших диагноз тревожно-фобического круга, не было расценено лечащими врачами как ГТР, при этом экспертная оценка, проведенная в рамках исследования, показала, что состояние 21,6% пациентов соответствовало критериям ГТР без коморбидной патологии, у еще 23,2% больных генерализованная тревога была коморбидна другим расстройствам [21]. По мнению ряда авторов, распространенность ГТР у лиц молодого возраста невелика и повышается после 40 лет, и даже в возрасте после 65 лет распространенность ГТР не снижается, в отличие от других тревожных расстройств, и составляет около 4% [22]. По мнению других авторов, у большинства (83%) пациентов после 50 лет происходит редукция тревожного синдрома [23].

Клинические и психопатологические особенности ГТР. Вопросы диагностики

Основным признаком тревожного расстройства этого типа является первичная тревога, проявляющаяся в виде постоянной напряженности, опасений, настороженности, неадекватного беспокойства и озабоченности по разным причинам. Соматические проявления длительной тревоги разнообразны и включают мышечное напряжение, симптомы вегетативной лабильности (сухость во рту, слабость, тахикардия, потливость, сердцебиения, тошнота). В критериях МКБ-10 представлены все возможные симптомы, отражающие вегетативную активацию. Однако в DSM-IV признаки вегетативной дисфункции уже не вошли в критерии ГТР, поскольку эти симптомы являются общими с другими тревожными расстройствами, что затрудняет дифференциальную диагностику.

Изменения, произошедшие в 5-й редакции руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-V), коснулись и ГТР. Из диагностических критериев ГТР были исключены когнитивные и соматические симптомы (утомляемость, нарушения сна) как неспецифичные для данного расстройства [24]. Помимо тревоги и беспокойства к диагностическим критериям ГТР в данном проекте отнесено лишь мышечное напряжение, выделяемое в качестве предпочтительного симптома данного расстройства. Изменения коснулись и временно́го критерия тревоги, так минимальная продолжительность чрезмерной тревоги и беспокойства должна быть определена на протяжении 3 мес. Кроме того, в проект DSM-V были добавлены поведенческие симптомы, в частности избегание ситуаций, в которых может произойти негативное событие. На основании критериев DSM-IV был разработан и валидизирован опросник ГТР-7 (англ. GAD-7) [25], который представляет собой шкалу, включающую семь вопросов. Пациенту предлагают оценить выраженность проявлений в течение последних 2 нед. В связи с разработкой DSM-V планируется также, что будет предложена и новая методика скрининга ГТР [24].

Большинство авторов рассматривает ГТР как патологический процесс, имеющий хроническое течение с высокой частотой рекуррентности. Эпидемиологическое ис-

следование, проведенное в США, показало, что в 40% случаев ГТР длится более 5 лет [26]. В другом исследовании был подтвержден многолетний характер расстройства, показано, что среднее время, когда пациенты чувствовали себя больными в течение 12 лет болезни, составляло 74% [27]. Авторы отмечают также, что около 50% всех расстройств имеет рекуррентное течение со «светлыми» периодами, свободными от симптомов тревожного синдрома. В этих же работах была показана низкая вероятность выздоровления в течение 2 лет, составившая 0,39 [28]. ГТР имеет низкую вероятность ремиссии. В соответствии с данными национальной исследовательской программы, проведенной в США (Harvard Brown Anxiety Research Program, HARP, 2005), только 15% пациентов достигают полноценной ремиссии длительностью 2 мес в течение первого года заболевания, 25% — в течение 2 лет заболевания, 38% — 5 лет заболевания [29]. Через 12 лет только 58% пациентов, страдающих ГТР, находились в состоянии полной ремиссии, что на 15% ниже, чем при большом депрессивном расстройстве. К факторам, приводящим к хронизации и обострениям ГТР, относят раннее начало заболевания, наличие сопутствующих заболеваний и индивидуальные особенности личности [30].

ГТР и коморбидные состояния

Исследования показывают, что свыше 90% всех пациентов, имевших диагноз ГТР, в течение жизни имели еще и другое психическое расстройство. По результатам национального исследования коморбидности, проведенного в США (National Comorbidity Study), коморбидность является фундаментальным признаком ГТР [31]. В данном исследовании наиболее высокая частота сочетания выявлена с большой депрессией (62,4%) и дистимией (39,5%), с алкоголизмом (37,6%), простой фобией (35,1%), социальной фобией (34,4%) и наркоманией (27,6%). Как показывают результаты некоторых других исследований, ГТР нередко предшествует развитию депрессивных расстройств. В этих случаях ГТР часто рассматривают в качестве первичного расстройства с развитием вторичной депрессии. При этом нередко нивелируются тот факт, что депрессия или субдепрессия сопутствует ГТР в большинстве случаев и скрыта более выраженной тревогой [32]. Ретроспективные и проспективные исследования подтверждают данные наблюдения, свидетельствуя о ГТР как о факторе повышенного риска первого эпизода депрессии. Исследования показывают, что более чем у 50% больных, страдающих ГТР, в течение 2—4 лет развивался депрессивный эпизод [33].

ГТР — самый распространенный вариант тревожных расстройств среди пациентов общей медицинской практики, и только 34% случаев ГТР верно диагностируются врачами [34]. Из числа часто обращающихся за амбулаторной медицинской помощью ГТР диагностируется примерно у 1 из 5 пациентов. Фармакотерапия ГТР должна быть направлена не только на устранение психических и соматических симптомов расстройства, но и на лечение коморбидных состояний, улучшение качества жизни и достижение полной ремиссии. Однако пациенты с ГТР не всегда получают адекватное и своевременное лечение (период от начала расстройства до получения специализированной помощи составляет в среднем 14 лет), что связано, прежде всего, с гиподиагностикой ГТР, и даже в случае правильной и своевременной диагностики получаемое лечение оказывается неадекватным более чем у половины больных. В частности, в США больные ГТР получают адекватную помощь в условиях первичной медицинской сети лишь в 35,2%, а в условиях психиатрической практики — в 56,6% [35]. Аналогичная ситуация с недостаточной диагностикой и несвоевременной терапией пациентов с ГТР наблюдается и в российской практике [16].

Паническое расстройство: вопросы эпидемиологии, диагностики и терапии

Паническое расстройство (ПР) — пароксизмальное проявление тревожных расстройств, крайне распространенное, склонное к хронизации заболевание, манифестирующее в молодом, социально активном возрасте. Подобно другим пароксизмальным расстройствам, возникает у предрасположенных или наиболее чувствительных к провоцирующим факторам лиц.

Изучением панических расстройств занимаются как неврологи, так и психиатры. Исторически сложилось так, что взгляды врачей этих специальностей на сущность и структуру данного состояния различны. В неврологии ПР рассматривалось как вегетативный пароксизм, а в психиатрии ПР относили к тревожно-фобическим расстройствам. С 1980 г. ПР приобрело статус отдельной клинической единицы, вошедшей в американскую классификацию психических болезней (DSM-III). В МКБ-10 и DSM-IV панические расстройства входят в раздел F4 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства», составляя раздел F41 «Другие тревожные расстройства», в рубрику F41.0 — «Паническое расстройство».

Панические атаки являются часто встречающимся феноменом в общемедицинской практике и популяции в целом. Согласно существующим эпидемиологическим данным, распространенность ПР составляет 0,6% всего населения, а американские авторы приводят и более высокие (2,7%) показатели. В течение жизни 10—20% лиц общего населения переносят один или более панических приступов. По данным европейских наблюдений, среди обращающихся за первичной медицинской помощью пациенты с ПР составляют 6% и у $^{2}/_{3}$ пациентов ПР сочетаются с агорафобией [36]. По мнению акад. А.М. Вейна, каждый человек хотя бы раз в жизни испытал панический приступ и у каждого 18—20 человека они приобретают устойчивую форму, существенно нарушающую реализацию жизненной программы [37]. Проведенное эпидемиологическое исследование сотрудниками отдела эпидемиологии НЦПЗ РАМН (В.Г. Ронштейн и соавт., 2005) показало, что в РФ страдают паническим расстройством и нуждаются в лечении около 1,5 млн человек [38].

Клинический спектр панических расстройств

Ядром клинической картины ПР являются панические атаки (ПА) — повторяющиеся пароксизмы тревоги [39]. Паническая атака представляет собой необъяснимый мучительный для больного приступ страха или тревоги в сочетании с различными вегетативными (соматическими) симптомами. Диагностика ПА основывается на определенных клинических критериях — пароксизмальном страхе (часто сопровождающимся чувством неминуемой гибели) или тревоге и/или ощущении внутреннего напряжения в сочетании с 4 или более из 13 симптомов, определяющих приступ паники, большинство из которых явля-

ются вегетативными, пароксизмально возникающими неспецифическими дисфункциями. Интенсивность пароксизмальной тревоги может варьировать в широких пределах: от выраженного аффекта паники, до ощущения внутреннего напряжения. В последнем случае, когда на первый план выступает вегетативная составляющая, говорят о «нестраховой» ПА или о ПА без агорафобии. Частота атак широко варьирует в популяции больных. Атаки могут наблюдаться, как единичные феномены, и в то же время у отдельных больных они происходят по нескольку раз в день. Причем в случае ежедневных развернутых атак, как правило, на одну развернутую ПА приходится 3—5 малых атак [37].

ПА не являются нозологически специфичным феноменом. ПА могут встречаться при соматических, а также при психических заболеваниях, особенно при депрессивных расстройствах. Но чаще всего врачи сталкиваются с феноменом ПА в рамках панического расстройства. Так, американские авторы придерживаются мнения, что ПР всегда начинается с панического приступа, за которым в большинстве случаев развивается фобическое поведение [40]. С европейской точки зрения ПР, может формироваться с первоначального появления фобических симптомов, на фоне которых возникают типичные панические атаки [41].

Критерии диагностики панического расстройства.

Паническое расстройство диагностируется на основании критериев МКБ-10 и DSM-IV, которые отражены в следующих пунктах:

1. Наличие повторных панических приступов, возникающих спонтанно и без очевидной причины.

2. Панический приступ должен иметь характеристики: очерченный эпизод интенсивного страха или тревоги с внезапным началом и длительностью не менее нескольких минут и проявляющийся вегетативными симптомами.

3. Состояние не является следствием соматического расстройства и не соответствует критериям органического психического заболевания.

4. Наличие агорафобии.

Однако в 5-й редакции руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-V) произошли заметные изменения, касающиеся диагноза панического расстройства и агорафобии [24]. Так, если в предыдущей версии DSM-IV, были употребимы диагнозы паническое расстройство с агорафобией, паническое расстройство без агорафобии и агорафобия без ПР, то в новой версии руководства паническое расстройство и агорафобия являются двумя независимыми диагнозами, и диагностика у пациента и ПР и агорафобии расцениваются как два отдельных состояния. Данные изменения связаны прежде всего с тем, что у значительного количества пациентов с агорафобией могут не определяться симптомы ПР и, соответственно, в новой версии дескриптор «Агорафобия» не является обязательным для панического расстройства.

Изменения произошли и в классификации панических атак, так DSM-V введена классификация ПА как ожидаемых, предполагаемых (expected) и неожиданных, непредвиденных, внезапных (unexpected). Ожидаемые панические атаки развиваются на фоне существующего фобического поведения, фобических симптомов, например, боязнь полета на самолете. Непредвиденные ПА возникают внезапно, в отсутствие какого-либо внешнего фактора и за которыми, в большинстве случаев, развивается фобическое поведение. Данные непредвиденные ПА являются характерной особенностью панического расстройства.

Паническое расстройство и коморбидность

Паническое расстройство характеризуется высокой частотой коморбидных состояний, которые в целом ухудшают прогноз и снижают вероятность ремиссии [42]. По данным В.Н. Краснова и Д.Ю. Вельтищева [43], в 99% случаев при ПР выявляют сопутствующее тревожное или депрессивное расстройство. Частота суицидальных попыток, тяжелой агорафобии при ПР, коморбидном с депрессией, значительно выше. ПР вызывает серьезные нарушения адаптации, сопоставимые по своей выраженности с дезадаптацией при депрессивных расстройствах [43]. Ургентные ситуации, требующие оказания экстренной медицинской помощи, при ПР наблюдаются в 2 раза чаще, чем при депрессивных расстройствах. Данные 20-летнего катамнеза показывают, что около половины пациентов, страдающих ПР, утрачивают трудоспособность [44].

Лечение пациентов с паническим расстройством предполагает несколько терапевтических стратегий [37, 39, 42]: купирование приступа панической атаки; предупреждение повторного возникновения атаки; купирование вторичных синдромов (агорафобии, депрессии, ипохондрии); предотвращение рецидива заболевания.

В лечении панического расстройства применяют как фармакотерапию, психотерапию, так и их сочетание. Среди средств фармакотерапии наиболее применимы трициклические антидепрессанты, антидепрессанты групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и бензодиазепины.

Фармакотерапия тревожных расстройств

Более 50 лет бензодиазепиновые транквилизаторы применяются в клинической практике при лечении состояний, сопровождающихся тревогой. Препараты этой группы наиболее востребованы в психиатрической практике, и спектр их применения достаточно широк [45]. Бензодиазепиновые транквилизаторы эффективны и в купировании панических атак, причем предпочтение отдается препаратам быстрого действия — диазепаму, клоназепаму, альпразоламу. Их антипаническое действие объясняется влиянием на ГАМК-ергическую систему, усилением действия ГАМК, являющейся основным тормозным медиатором в центральной нервной системе (ЦНС). Однако, при длительном приеме транквилизаторов, по потребности, дозу препарата со временем приходится повышать, а нерегулярный прием бензодиазепинов и связанный с этим феномен «отдачи», могут способствовать учащению приступов атак. Особенности такой терапии позволяют сделать заключение, что купирование отдельных панических атак с помощью бензодиазепинов не только не приводит к излечению больного, но и способствует прогрессированию и хронизации болезни.

При этом общепризнанным является факт, что транквилизаторы этой группы обладают выраженными нежелательными эффектами, проявляющимися в виде миорелаксирующего, седативного, избыточного гипнотического, амнестического действия, оказывают негативное вли-

яния на психомоторные функции, имеют высокий риск развития зависимости и формирования синдрома отмены [46]. Чаще всего зависимость вызывают препараты кратковременного действия (альпразолам, лоразепам), и врач должен учитывать это при выборе препарата. В целом не следует отказываться от применения бензодиазепинов, следуя предубеждениям, однако назначение бензодиазепинов требует тщательной диагностической оценки состояния пациента и должно соответствовать принципам рациональной терапии.

Бензодиазепиновые транквилизаторы применяются и в терапии ГТР [16]. В лечении данного состояния большинство исследователей рекомендует назначать бензодиазепиновые транквилизаторы короткими курсами (до 3 нед), чтобы минимизировать возможность формирования зависимости и толерантности — характерных негативных эффектов данной группы препаратов. Однако в последнее время, с появлением новых лекарственных средств, обладающих достаточной анксиолитической активностью и благоприятным профилем безопасности, применение бензодиазепиновых транквилизаторов стало ограниченным. Так, в международных рекомендациях по лечению ГТР (WFSBP 2012) данный класс препаратов рассматривается как третья линия терапии, и бензодиазепины могут быть рекомендованы пациентам с ГТР в случае неэффективности других препаратов и когнитивно-поведенческой терапии [47].

Еще одной группой препаратов, у которых была выявлена эффективность при терапии широкого спектра тревожных расстройств, являются основные типы антидепрессантов: СИОЗС, ингибиторы обратного захвата моноаминов двойного и тройного действия (ИОЗМДТД), трициклические антидепрессанты и наибольшее распространение и эффективность в клинической практике обнаружили СИОЗС и СИОЗСН [48]. У пациентов с паническим расстройством преимущество применения СИОЗС и СИОЗСН антидепрессантов в том, что они не только предотвращают повторное появление ПА, но и купируют вторичные синдромы: тревогу ожидания приступов, агорафобический синдром, депрессию и ипохондрию.

У пациентов с ГТР также подтверждена эффективность нескольких антидепрессантов из группы СИОЗС (венлафаксин, эсциталопрам, циталопрам) и СИОЗСН (дулоксетин). В исследованиях было показано, что 60—75% пациентов отвечает на терапию препаратами группы СИОЗС при 40—60% ответе на плацебо [49]. Аналогичные результаты получены в рандомизированных контролируемых исследованиях для дулоксетина и венлафаксина [50]. Результаты метаанализа исследований эффективности различных психофармакологических препаратов, опубликованного в 2011 г., подтвердили преимущества антидепрессантов (сертралин, флуоксетин, дулоксетин и эсциталопрам) в лечении и профилактике обострений ГТР, и в настоящее время эти препараты рассматриваются в качестве препаратов первого выбора для лечения ГТР [51].

Основной же проблемой этой группы препаратов является то, что терапевтический эффект СИОЗС при тревожных расстройствах, как и других антидепрессантов, реализуется преимущественно со 2—3-й недели терапии, а 1-я неделя может ознаменоваться усилением тревоги, что субъективно тяжело переносится пациентами [52]. Другими отрицательными сторонами терапии тревожных расстройств антидепрессантами из группы СИОЗС и СИОЗСН является возможность развития, несмотря на в целом благоприятный профиль переносимости, потенциально опасных побочных эффектов (серотониновый синдром), а также наличие синдрома отмены [53]. При увеличении дозы СИОЗС и СИОЗСН возрастает риск развития гиперстимулирующего эффекта, сопровождающегося усилением тревоги, нарушением сна, вегетативными симптомами.

В последнее время в литературе обсуждается психотропная активность препарата прегабалин [54]. Прегабалин — структурный аналог γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), выполняющей в организме функцию ингибирующего медиатора ЦНС [55]. По механизму действия прегабалин существенно отличается от всех других известных анксиолитиков. Несмотря на то, что препарат является структурным аналогом ГАМК, у него отсутствует клинически значимый эффект на ГАМК-А- и ГАМК-В-рецепторы, и он не метаболизируется ни в ГАМК, ни в ее антагонисты. Препарат, связываясь с α2-δ-рецепторами кальциевых каналов «перевозбужденных» пресинаптических нейронов, меняет структуру канала, что приводит к снижению выброса таких нейротрансмиттеров, как глютамат и субстанция Р. Последующее снижение стимуляции постсинаптических нейронов приводит к развитию клинических эффектов — анксиолитическому, противосудорожному и обезболивающему. Результаты проведенных исследований применения прегабалина подтвердили его эффективность при терапии ГТР [54, 56, 57].

В настоящее время общепризнанной является концепция клинической и патогенетической гетерогенности тревожных расстройств. При этом, несмотря на применение в клинической практике при лечении тревожных нарушений достаточно большого числа анксиолитиков, в том числе действующих на различные звенья патогенеза тревоги, терапевтическая эффективность каждого из них в целом не превышает 60—70%. Клиническая картина тревожных расстройств достаточно вариабельна и характеризуется различными сочетаниями симптомов и симптомокомплексов, ее определяющих. И принцип клинической обоснованности психофармакотерапии, сформулированный Г.Я. Авруцким в последней четверти XX века, не теряет своей актуальности и в наши дни [58]. В соответствии с этим, определены требования к основным клинико-фармакологическим характеристикам анксиолитиков, которые складываются из отчетливого анксиолитического действия, проявляющегося как в отношении психического, так и соматического компонентов тревоги с одной стороны, и отсутствия седативных, миорелаксирующих и аддитивных свойств — с другой [59]. Кроме этого, действие препарата должно быть направлено не только на устранение психических симптомов расстройства, но и на лечение коморбидных состояний, уменьшение дезадаптации, улучшение качества жизни. Указанным критериям, пожалуй, наиболее соответствует препарат буспирон — единственный представитель класса серотонинергических анксиолитиков — азапиронов. Его анксиолитическое действие связано со стимуляцией пресинаптических серотониновых ауторецепторов, которое, в отличие от СИОЗС, не зависит от характера базального выброса серотонина [60]. Буспирон оказался эффективным препаратом фармакотерапии наиболее сложных в курабельном плане форм тревожных расстройств, в частности ГТР, и

стал первым небензодиазепиновым анксиолитиком, одобренным FDA (англ. Food and Drug Administration) в 1986 г. для лечения пациентов с ГТР [61].

Буспирон занимает особое место среди всех нейрофармакологических средств и его можно рассматривать как препарат, сочетающий в себе свойства анксиолитика и антидепрессанта. Буспирон напрямую не взаимодействует с рецепторами ГАМК-А, он не конкурирует с бензодиазепиновыми и барбитуратовыми рецепторами, не обладает седативным, противосудорожным и миорелаксирующим эффектами, не вызывает зависимость. Такой профиль фармакологической активности определяется своеобразным комплексным механизмом действия буспирона.

В основе его эффектов лежит, прежде всего, серотонинергическое действие. Он является специфическим агонистом одного из подтипов серотониновых рецепторов — 5-HT_{1A} [61]. Как известно, 5-HT_{1A}-рецепторы располагаются в ЦНС как пре-, так и постсинаптически. Если через постсинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы реализуются основные физиологические функции серотонина, то пресинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы регулируют по принципу обратной связи интенсивность высвобождения серотонина из пресинаптических нервных окончаний. При активации последних в условиях избыточной синаптической концентрации серотонина происходит ослабление выброса медиатора в синаптическую щель.

В настоящее время достаточно обоснованно положение о том, что в патогенезе тревожных расстройств, наряду с ослаблением ГАМК-ергических влияний, существенное место занимает патологическая активация серотонинергической системы в целом, и при этом — повышение пресинаптической чувствительности 5-HT_{1A}-рецепторов [45]. Так, буспирон обладает уникальными свойствами фармакологического «корректора» серотонинергической медиации. При тревожности, в условиях гиперактивности серотонинергической системы, он стимулирует пресинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы, блокирующие выброс серотонина, то есть действует как антисеротонинергический препарат, влияя на нейромедиаторные механизмы развития синдрома тревоги. В то же время при ослаблении серотонинергической медиации, при депрессивных состояниях, сопровождающихся снижением синаптической концентрации серотонина, буспирон как агонист преимущественно взаимодействует с постсинаптическими 5-HT_{1A}-рецепторами, способствуя активации серотонинергических процессов. Именно с этим механизмом действия связаны возможности применения буспирона в лечении тревожных и депрессивных расстройств.

Интересно, что у буспирона имеется активный метаболит 1-фенилпиперазин, который связывается с α2-адренорецепторами. Его анксиолитическая активность в 4—5 раз ниже, чем у исходного вещества, но его уровень в плазме крови выше и период полувыведения приблизительно в 2 раза продолжительнее, чем у буспирона. Поэтому активация адренергической системы может играть ключевую роль в терапевтических эффектах препарата [45]. Так, норадренергические свойства 1-фенилпиперазина объясняют способность препарата усиливать действие СИОЗС при их одновременно применении и также объясняют антидепрессивные эффекты буспирона, особенно в клинических случаях, резистентных к терапии препаратами СИОЗС.

Анксиолитическое действие буспирона проявляется через 7—14 дней применения. Максимальная эффективность достигается через 4—6 нед терапии. Доза препарата должна подбираться индивидуально. Начальная доза буспирона составляет 5 мг 3 раза в сутки. В большинстве исследований эффективная доза буспирона была 20—30 мг в сутки, разделенная на три приема, для достижения максимального эффекта суточная доза может быть увеличена до 60 мг [62].

Буспирон: оценка эффективности и безопасности в терапии тревожных расстройств. Обзор результатов исследований

В настоящее время накоплен серьезный клинический опыт, подтверждающий анксиолитическое действие буспирона. В серии выполненных рандомизированных клинических исследований была доказана эффективность буспирона в лечении различных тревожных расстройств. Безопасность препарата была изучена у пациентов в различных возрастных группах, при коротких и длительных курсах терапии [63].

Кохрановский обзор, опубликованный в 2006 г. и посвященный применению буспирона в лечении ГТР, сообщает о 36 исследованиях с участием 5908 пациентов [63]. Доказательства эффективности буспирона при терапии ГТР основаны на результатах 10 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, включая восемь исследований терапии генерализованной тревоги у взрослых пациентов (4—6 нед), одно 8-недельное исследование у пожилых пациентов и одно 6-месячное исследование безопасности длительной терапии буспироном **(см. таблицу)**. В 6 исследованиях препаратами сравнения были стандартные средства терапии с различными режимами дозирования (диазепам, оксазепам, лоразепам, альпразолам, венлафаксин и сертралин). Все пациенты, включенные в исследование, были в возрасте 18—65 лет с подтвержденным диагнозом ГТР, не имевшие других психиатрических диагнозов, за исключением большого депрессивного расстройства. В качестве основного оцениваемого параметра во всех исследованиях был показатель редукции общего балла по шкале оценки тревоги Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Anxiety — HAM-A). На момент включения в исследования средние показатели по шкале тревоги у пациентов были 24—27 баллов в диапазоне от 18 до 38 баллов. Программа оценки лечения ГТР буспироном опирается на исследования с применением фиксированных доз с диапазоном 30—45 мг в сутки с 2—3-кратным применением. Буспирон продемонстрировал высокую эффективность в дозировках 30 и 45 мг/сут, а при дозировке 15 мг/сут его эффект значимо превосходил плацебо и препарат сравнения в одном из исследований. Во всех исследованиях отмечалась быстрота наступления анксиолитического эффекта буспирона. Уже в течение 2-й недели терапии происходили существенные улучшения показателей по шкале оценки тревоги, включая показатели психического, когнитивного и соматического компонентов тревоги. Пациенты, у которых на момент начала исследования наблюдался высокий уровень тревоги (26 баллов по HAM-A), отмечали быстрое улучшение, причем более половины из них достигли 30% редукции суммы баллов по шкале HAM-A уже по результатам 2-й недели лечения [63].

Рандомизированные контролируемые клинические исследования препарата буспирон при ГТР

Авторы, год	Недели терапии	Число пациентов	Средний возраст пациентов, годы	Препараты	Доза, мг/сут	Общий балл по HAM-A, исходно	Изменение балла по HAM-A в конце исследования
K. Rickels и соавт., 1982	4	367	39	Буспирон	15	20,0	–6,55
				Диазепам	10	20,2	–7,5
M. Strand и соавт., 1990	6	230	42,5	Буспирон	15—30	23,9	–13,3
				Оксазепам	30—60	23,9	–12,4
N. Mokhber и соавт., 2010	8	46	66,5	Буспирон	15	28,6	–15,8
				Сертралин	50—100	28,8	–13,3
J. Davidson и соавт., 1999	8	365	37,6	Буспирон	30	27,6	–11
				Венлафаксин	75	26,8	–12,4
				Венлафаксин	150	27,4	–14,7
R. Enkelmann, 1990	6	94	35	Буспирон	20	27,5	–13,3
				Альпразолам	2	28,2	–14,5
G. Laakmann и соавт., 1998	10	125	50	Буспирон	15	27,2	–15,4
				Лоразепам	3	27,3	–15,3
D.C. Roberto и соавт., 1995	13	44	42,5	Буспирон	15	28,4	–15,1
				Лоразепам	3—5	26,5	–15,5
J.Alyson и соавт., 2002	8	60	33,4	Буспирон	15	29	–14,9
				Буспирон + КПТ	15	28,2	–15,5
				Плацебо	—	28,1	–12,3
				Плацебо + КПТ	—	27,7	–13,3
M. Lader и соавт., 1998	4	244	41	Буспирон	15	26,7	–8,8
				Гидроксизин	27,5	26.6	–10,8
				Плацебо	—	26,2	–7,2
J. Sramek и соавт., 1996	6	162	36,2	Буспирон	15—45	24,9	–12,4
				Плацебо	—	25,6	–9,5

Примечание. КПТ — когнитивно-поведенческая терапия.

Сравнительный анализ эффективности терапии буспироном и бензодиазепиновыми транквилизаторами

Анксиолитический эффект буспирона, его влияние на психический, соматический и вегетативный компоненты тревоги были четко подтверждены в работах K. Rickels и соавт. [64] и M. Strand и соавт. [65]. В этих исследованиях препаратами сравнения выступали стандартные средства терапии — диазепам и оксазепам. В исследовании, проведенном K. Rickels и соавт., была изучена сравнительная эффективность буспирона и диазепама у 367 пациентов с ГТР. Средний возраст пациентов составил 37 лет. Пациенты были рандомизированы в группу терапии буспироном (15—30 мг/сут) и диазепамом (10—20 мг/сут). Средняя суточная доза буспирона составила 24,5 мг, диазепама — 20,8 мг. Оценка эффективности терапии препаратами проводилась по шкале оценки тревоги Гамильтона (оценивались показатели психического, когнитивного и соматического компонентов тревоги) и шкале оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D) на 7, 14, 21 и 28-й дни терапии. Терапия буспироном приводила к существенным улучшениям, как в отношении психических, так и соматических компонентов тревоги **(рис. 1)**. По результатам 4-х недельной терапии показана высокая эффективность буспирона, сходная с терапией диазепамом. Исследователи отметили, что диазепам лучше влияет на соматические симптомы, а буспирон более эффективен при когнитивных и межличностных проблемах.

Эффективность терапии буспироном была подтверждена и в другом сравнительном 6-недельном исследовании с участием 230 пациентов с ГТР [65]. В этом исследовании эффективность буспирона сравнивалась с оксазепамом (30—60 мг/сут). Положительная динамика показателей по шкале HAM-A при лечении буспироном (30 мг/сут) проявлялась, начиная со 2-й недели, и сохранялась до окончания исследования **(рис. 2)**. По результатам данных исследований был сделан вывод, что буспирон эффективен в терапии ГТР и обладает выраженным анксиолитическим действием, реализующимся уже на второй неделе лечения, что сопоставимо с реализацией эффекта при терапии бензодиазепинами, характеризующимся редукцией как психического, так и соматического (в том числе вегетативного) компонента тревоги, без развития толерантности.

Сравнительный анализ эффективности терапии буспироном и антидепрессантами

Большой интерес представляют работы J.R. Davidson и соавт. [66] и N. Mokhber и соавт. [67], в рамках которых были проведены сравнительные 8-ми недельные исследования эффективности буспирона и антидепрессантов —

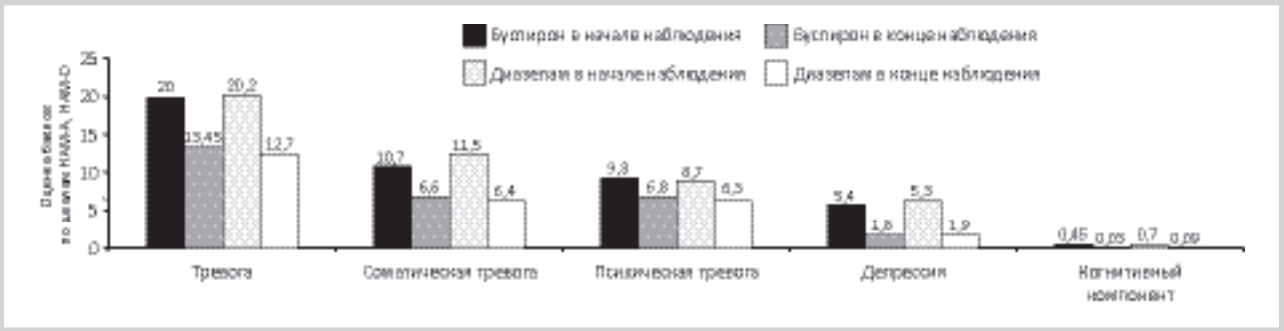


Рис. 1. **Динамика симптомов тревоги у пациентов с ГТР.**

Результаты 4-недельного исследования препаратов буспирон 15—30 мг/сут и диазепам 10—20 мг/сут, 367 пациентов с ГТР.
Примечание. Различия между группами терапии в конце наблюдения не достоверны.

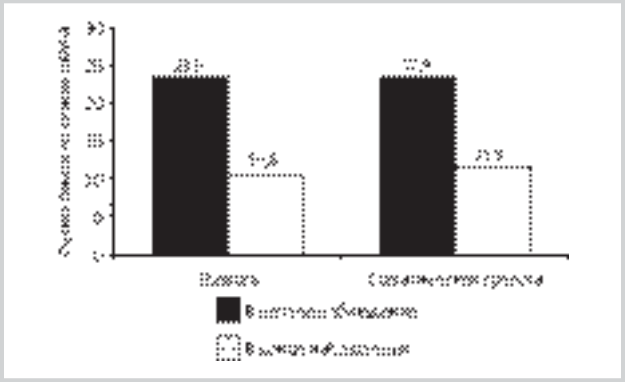


Рис. 2. **Сравнительная эффективность терапии препаратами буспирон и оксазепам у пациентов с ГТР.**

Результаты 6-недельного исследования, буспирон 15—30 мг/сут и оксазепам 30—60 мг/сут, 230 пациентов с ГТР.
Примечание. Различия между группами терапии в конце наблюдения не достоверны.

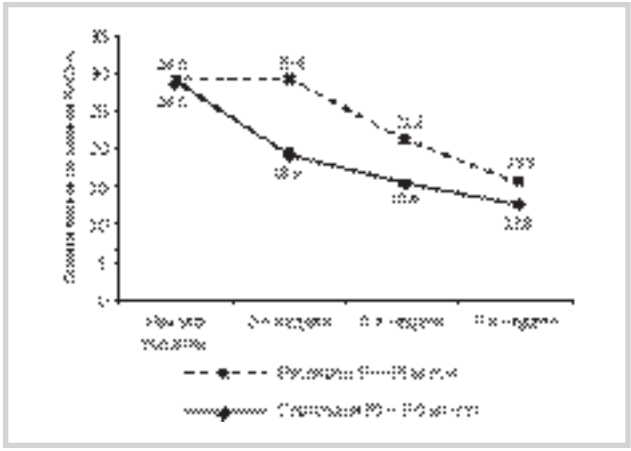


Рис. 3. **Сравнительная эффективность терапии препаратами буспирон и сертралин у пациентов пожилого возраста с ГТР.**

Результаты 8-недельного исследования, буспирон 15 мг/сут и сертралин 50 и 100 мг/сут.
Примечание. Различия между группами терапии в конце наблюдения не достоверны.

венлафаксина [66] и сертралина [67]. В работе европейских ученых J. Davidson и соавт. [66] исследуемую популяцию составили 365 пациентов, которые были рандомизированы в группу терапии буспироном (30 мг/сут) и венлафаксином (75 и 150 мг/сут). Уместно отметить, что венлафаксин из группы СИОЗСН является первым антидепрессантом, одобренным FDA для лечения ГТР. К моменту завершения 8-ми недельной терапии, по основному критерию оценки — уменьшению симптомов тревоги — эффективность буспирона была сопоставима с венлафаксином в дозе 75 мг/сут, но несколько уступала по эффективности венлафаксину в дозе 150 мг.

Другое исследование, выполненное в 2010 г. N. Mokhber [67], имело две особенности, эффективность буспирона была продемонстрирована в минимальной дозе (15 мг/сут), и в это исследование были включены пожилые пациенты с ГТР, средний возраст которых составил 66,5 года. Буспирон в суточной дозе 15 мг оказался значительно эффективней сертралина (50—100 мг/сут), как в отношении уменьшения клинических симптомов, так и быстроте развития анксиолитического эффекта — на 2-й неделе терапии уменьшение симптомов тревоги было более существенным в группе буспирона **(рис. 3)**. В рамках данного исследования также были получены данные о безопасности применения буспирона у пациентов с ГТР старше 65 лет.

Эффективность терапии буспироном у пациентов с ГТР и депрессией

По мнению большинства исследователей, коморбидность является фундаментальным признаком ГТР. Исследования показывают, что свыше 90% всех пациентов, имевших диагноз ГТР, в течение жизни имели еще и другое психическое расстройство, и с наиболее высокой частотой встречается большая депрессия — 62,4%. В этой связи актуальной остается проблема терапии симптомов депрессии у пациентов с ГТР. Наглядным примером достаточного потенциала буспирона в лечении тревожных и депрессивных расстройств стало исследование, проведенное J. Sramek [68] и метаанализ 8 клинических исследований у пациентов с ГТР и депрессией [63].

В 6-ти недельное плацебо-контролируемое исследование были включены 162 пациента с подтвержденным диагнозом ГТР и субсиндромальной депрессией, у которых суммарная оценка по шкале HAM-D не превышала 17 баллов [68]. Пациентам, рандомизированным в группу терапии буспироном, препарат назначался в суточной дозе 15 мг/сут с последующей титрацией дозы на 5 мг каждые 2 дня до достижения 45 мг/сут, другая часть пациен-

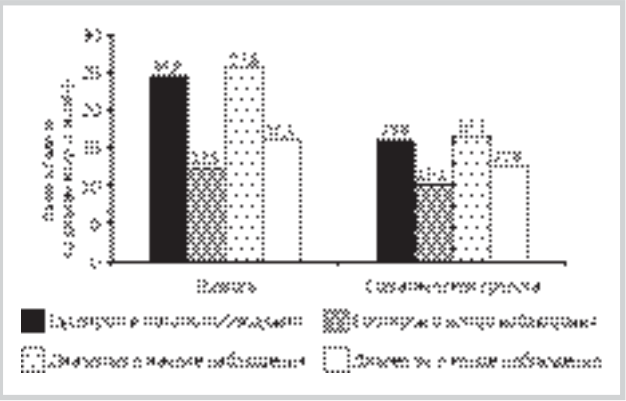


Рис. 4. **Эффективность терапии препаратом буспирон у пациентов с ГТР и субсиндромальной депрессией.**

Результаты 6-недельного исследования, буспирон 15—45 мг/сут и плацебо, 162 пациента.

Примечание. Различия между группами терапии в конце наблюдения статистически достоверны, $p<0,05$.

тов была рандомизирована в группу терапии плацебо. На момент окончания исследования и терапии эффективность терапии буспироном превосходила плацебо как в плане уменьшения симптомов тревоги, оцененных по шкале HAM-A, так и симптомов депрессии по шкале HAM-D **(рис. 4)**.

Результаты метаанализа 8 клинических плацебо-контролируемых исследований (n=520) применения буспирона (в дозах до 45 мг/сут) у пациентов с ГТР и депрессией продемонстрировали эффективность и положительное влияние терапии буспироном как на симптомы тревоги, так и депрессии. По оценке лечащих врачей, на фоне терапии буспироном также происходило улучшение общего состояния пациента. Особенностью данного мета-анализа явилось и то, что у значительной части пациентов (44,6%) тяжесть депрессивных симптомов на момент включения в исследование была оценена как значительная и очень значительная [63]. Результаты данного исследования и метаанализа позволяют сделать вывод об эффективности буспирона у пациентов с ГТР и депрессией, что свидетельствует о наличии двух параллельных независимых клинических эффектов препарата — анксиолитического и антидепрессивного.

Эффективность терапии буспироном у пациентов с паническим расстройством

Эффективность буспирона у пациентов с паническим расстройством была изучена в 8-ми недельном исследовании, в котором контрольной группе пациентов был назначен альпрозалам [69]. В данном исследовании буспирон не продемонстрировал значимых преимуществ по сравнению с препаратом сравнения, как по быстроте развития анксиолитического эффекта и купирования приступов панических атак, так и уменьшению симптомов тревоги. Тем не менее, исследования эффективности буспирона у пациентов с паническим расстройством были продолжены и результаты следующего исследования, выполненного у пациентов с паническим расстройством в межприступный период на фоне назначенной им когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), показали достаточную эффективность буспирона, было продемонстрировано его положительное действие как в отношении когнитивного, так и соматического компонентов тревоги [70]. Предпосылками для проведения исследования стала необходимость изучения эффективности фармакотерапии в комбинации с методами поведенческой терапии. КПТ является одним из наиболее широко используемых методов в практике ведения пациентов с паническими расстройствами [71]. По результатам данного, специально проведенного исследования буспирона в комбинации с КПТ оказывалось, что его добавление к лечению повышает эффективность поведенческой терапии у пациентов с паническими расстройствами.

Безопасность буспирона

Несомненно, главное достоинство буспирона — хорошая переносимость и низкий риск развития привыкания и зависимости. Подтверждением этого стали результаты мониторинга нежелательных явлений (НЯ), жизненно важных показателей, гематологии и биохимии крови, проводимого в рамках клинических исследований. Среди наиболее распространенных НЯ были сонливость, головная боль, головокружение. Все возникающие НЯ носили преходящий характер, были легко или умеренно выражены, купировались самостоятельно, не требовали назначения дополнительного лечения или отмены препарата. НЯ, как правило, возникали в начале курса лечения и самостоятельно проходили на фоне дальнейшего применения препарата [64—67]. Буспирону не свойственен синдром отмены, препарат не обладает негативным влиянием на когнитивные функции, не вызывает развитие серотонинового синдрома, не повышает судорожную готовность мозга [41, 45, 53]. Буспирон напрямую не взаимодействует с рецепторами ГАМК-А, не конкурирует с бензодиазепиновыми и барбитуратными рецепторами, не обладает седативным, противосудорожным и миорелаксирующим эффектами. Буспирон обладает линейной фармакокинетикой с периодом полувыведения 2—3 ч [62]. С возрастом параметры биотрансформации буспирона в организме не изменяются, что позволяет безопасно применять его у пациентов пожилого и старческого возраста в стандартных дозировках, без повышения риска кумуляции и развития побочных эффектов. В рамках клинических исследований была подтверждена безопасность применения буспирона у пациентов с ГТР старше 65 лет [67].

Учитывая фармакокинетические свойства препарата (низкая биодоступность, интенсивный метаболизм в печени, высокое связывание с белками), имеется вероятность взаимодействия буспирона с одновременно вводимыми лекарственными средствами, однако буспирон имеет значительную терапевтическую широту, и фармакокинетические взаимодействия не приводят к клинически существенным фармакодинамическим изменениям. Это позволяет применять буспирон одновременно с другими психотропными (антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты) препаратами и антигипертензивными, гипогликемическими и другими средствами [62]. Буспирон не обладает перекрестной активностью с бензодиазепинами, его прием не предотвращает их симптомы отмены. Следовательно, при переходе с бензодиазепинов на буспирон дозу бензодиазепинов следует снижать постепенно, как и в случае стандартной отмены бензодиазепинов. Если терапия буспироном начинается до завершения приема бензодиазепинов, важно не принимать симптомы

отмены бензодиазепинов за нежелательные явления буспирона [45].

Заключение

К настоящему времени накоплен серьезный клинический опыт применения препарата буспирон в терапии тревожных расстройств, и имеющиеся результаты клинических исследований, подтверждают его анксиолитическое действие и позволяют сделать выводы о высокой эффективности и безопасности препарата. Клинический потенциал буспирона обусловлен его уникальным фармакологическим профилем, характеризующимся сочетанием анксиолитического и антидепрессивного эффектов. Наибольшая доказательная база имеется в отношении анксиолитического эффекта препарата, в исследованиях показана быстрота реализации и устойчивость противотревожного действия. Анализ эффективности терапии буспироном у пациентов с ГТР показал ее положительное влияние на уменьшение психических, соматических и вегетативных симптомов тревоги. Антидепрессивный эффект буспирона был подтвержден в исследованиях у пациентов с ГТР и депрессией, когда применение буспирона демонстрировало достоверную, отличимую от действия плацебо редукцию сопутствующего ГТР пониженного настроения. Терапия буспироном в дозе 15—30 мг в сутки позволяла достичь клинической эффективности в течение первых 7—14 дней, достигая максимального эффекта на 4-й неделе терапии.

Препарат буспирон обладает неоспоримыми преимуществами в сравнении с бензодиазепинами и антидепрессантами, как по быстроте наступления и выраженности анксиолитического эффекта, так и по профилю безопасности. Буспирон обладает низким аддиктогенным потенциалом и риском развития синдрома отмены, не оказывает отрицательного воздействия на когнитивные и психомоторные функции. Буспирон хорошо переносится. Благоприятный профиль безопасности буспирона позволяет применять препарат у пациентов различных возрастных групп, в том числе и у пожилых пациентов, и при необходимости комбинирования с препаратами других групп. Уникальное сочетание анксиолитического и антидепрессивного эффектов делают препарат буспирон (Спитомин) весьма востребованным, особенно в терапии тревожных расстройств, сопровождающихся симптомами депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Barlow D.H.* Anxiety and its disorders: the nature and treatment of anxiety and panic. NY: Guilford Press 2002.
2. European Status Report on Alcohol and Health 2010. WHO Euro, Copenhagen.
3. WHO. Cross-national comparisons of the prevalence and correlates of mental disorders. Bull WHO 2000; 4: 78: 413—426.
4. *Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al.* Prevalence, severity and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in NCSR. Arch Gen Psychiatr 2005; 62: 617—627.
5. *Terrie E., Lee H., Avshalom C. et al.* Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a Birth cohort followed prospectively to age 32 years. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 6: 651—660.
6. *Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J., Gustavsson A.* The size and burden of mental disorders and other Disorders of the brain in Europe 2010. Europ Neuropsychopharmacol J 2011; 25: 655—657.
7. *Vissarionov V.A., Medvedev V.E., Avdosgenko K.E., Martynov S.E.* Affective and anxiety disorders in Plastic Surgery. Exper Clin Dermatocosmetol 2011; 3: 60—64.
8. *Smulevich A.B., Syrkin A.L., Drobizhev M.Y.* Psychocardiology Moscow 2005; 84—88.
9. *Kessler R.C., Keller M.B., Wittchen H.U.* The epidemiology of generalized anxiety disorder. Psychiatr Clin North Am 2001; 24: 19—39.
10. *Hirschfeld R.M.* Placebo response in the treatment of panic disorder. Bull Menning Clin 1996; 60: 2: 76—86.
11. *Keller M.B.* The clinical course of panic disorder and depression. J Clin Psychiat 1992; 53: Suppl: 5—8.
12. British National Formulary №31. British Medical association and Royal pharmaceutical society of Great Britain. London 1996; 700.
13. *Ustin T., Sartorius N.* Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services. Second Ed. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services 1999.
14. *Yonkers K.A., Warshaw M.G., Massion A.O., Keller M.B.* Phenomenology and course of generalized anxiety disorder. British Journal of Psychiatry 1996; 168: 308—313.
15. *Kalinin V.V.* Anxiety disorders. Rijeka: In Tech 2011; 323.
16. *Veltichshev D.Y., Marchenko A.S.* Generalized Anxiety Disorder: problems diagnosis, prognosis, and pharmacotherapy. Current Therapy of Psychic Disorders 2013; 1: 8—12.
17. American Psychiatric Association DSM-III-R 1987.
18. *Kessler R.C., Keller M.B., Wittchen H.U.* The epidemiology of generalized anxiety disorder. Psychiatr Clin North Am 2001; 24: 19—39.
19. *Weisberg R.B.* Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry 2009; 70: Suppl 2: 4—9.
20. *Churkin A.A.* Epidemiological study of prevalence of GAD among the population of a large industrial city. Report on the expert meeting on the diagnosis and therapy GAD 2010.
21. *Chakhava V.O., Less Y.E.* Clinicoepidemiological study of generalized anxiety disorder. Social and Clinical Psychiatry 2008; 2: 38—41.
22. *Krasucki C., Howarf R., Mann A.* The relationship between anxiety disorders and age. Int J Geriatr Psychiatry 1998; 13: 2: 79—99.
23. *Rubio G., Lopes-Ibor J.J.* Generalized anxiety disorder: a 40-year follow-up study. Acta Psychiatr Scand 2007; 115: 342—359.
24. American Psychiatric Association DSM-V Development 2010.
25. *Lowe B., Decker O., Muller S. et al.* Validation and standardization of the generalized anxiety disorder screener (GAD-7) in the general population. Med Care 2008; 46: 3: 266—274.
26. *Blazer D.G., Hughes D., George L. et al.* Generalized anxiety disorder//In Robins, Regier eds. Psychiatric disorders in America. NY, the Free Press 1991; 180—203.
27. *Bruce S.E., Yonkers K.A., Otto M.W. et al.* Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence of GAD. Am J Psychiatry 2005; 162: 1179—1187.
28. *Rodrogues B.F., Weisberg R.B., Pagano M.E. et al.* Characteristics and predictors of full and partial recovery from GAD in primary care patients. J Nerv Ment Dis 2006; 194: 2: 91—97.
29. *Bruce S.E., Yonkers K.A., Otto M.W. et al.* Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence of GAD. Am J Psychiatry 2005; 162: 1179—1187.
30. *Yonkers K.A., Dyck I.R., Warshaw M.G., Keller M.B.* Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. Brit J Psychiatr 2000; 176: 544—549.
31. *Judd L.L., Kessler R.C., Paulus M.P. et al.* Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study. Acta Psych Scand 1998; 98: Sup 393: 6—11.
32. *Kaufman J., Charley D.* Comorbidity of mood and anxiety disorders. Depress Anxiety 2000; 12: 6979—6981.
33. *Wittchen H.U.* Generalized anxiety disorder — a risk factor for depression? Int J Met Psych Res 2006; 10: 1: 52—57.

34. *Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K. et al.* Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition and management. J Clin Psychiatr 2002; 63: Suppl 8: 24—34.
35. *Davidson J.R.* First-line pharmacotherapy approaches for generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatr 2009; 70: 2: 25—31.
36. *Weissman M.M., Wickramaratne P., Adams P. et al.* The relationship between panic disorder and major depression: A new family study. Arch Gen Psychiatr 1994; 51: 227—232.
37. Vein *A.M.* Panic Attacks. Educational Manual for physicians. M 2004.
38. *Ronshtein V.G., Bogdan M.N., Suetin M.E.* The theoretical aspect of the epidemiology of anxiety disorders. Psychiatry and psychopharmacotherapy 2005; 7: 2: 32—43.
39. *Vein A.M., Dukova G.M., Vorobieva O.V.* Panic Attacks. M: MED-press 1997.
40. *Cohen A.S., Barlow D.H., Blanchard E.B.* The psychophysiology of relaxation associated panic attacks. J Abnorm Psychol 1985; 94: 96—101.
41. *Andrew W., Dennis S.* Panic disorder, psychobiology. Encyclopedia of Neuroscience 2006.
42. *Vorobieva O.V.* Panic disorder: approaches to diagnosis and therapy. RMJ 2008; 6: 362—366.
43. *Krasnov V.N., Veltichshev D.Y.* Neurotic, anxiety and stress disorders. Psychiatry: A Handbook General Practioners. MED-PRESS-inform 2006; 275—300.
44. *Kreditor D.* Panic disorder and comorbid conditions. Anxiety and obsessions. Edited by A.B. Smulevich. M 1998; 66—75.
45. *Mosolov S.N.* Pharmacotherapy of mental disorders. M: Mmedizins 2004; 416.
46. *Avedisova A.S., Ystrebov D.V., Kostacheva E.A.* Pharmacoepidemiological analysis of out-patients appointments of sedative products from benzodiazepine group in psychiatric clinics. Russian Psychiatrics Journal 2005; 4: 10—12.
47. *Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al.* WFSBP task force on treatment guidelines for anxiety obsessive—compulsive post-traumatic stress disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive compulsive and post-traumatic stress disorders, first revision. World J Biol Psychiatry 2008; 9: 248—312.
48. *Sramek J.J.* Generalised anxiety disorder: treatment options. Drugs 2002; 62: 11: 1635—1648.
49. *Baldwin D.S., Stein D.J., Dolberg O. et al.* How long should an initial treatment period be in patients with major depressive disorder, generalized anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomized controlled trial database. Hum Psychopharmacol 2009; 24: 269—275.
50. *Baldwin D.S., Ajel K.* The role of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. Neuropsychiatric Dis Treat 2007; 3: 185—191.
51. *Baldwin D., Woods R., Lawson R., Taylor D.* Efficacy of drug treatments for generalized anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011; 342: 433—437.
52. *Nutt D.J.* Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders. CNS Spectr 2005; 10: 1: 49—56.
53. *Schatzberg A.F., Haddad P., Kaplan E.M. et al.* Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation consensus panel. J Clin Psychiat 1997; 58: Suppl 7: 5—10.
54. *Sunyakov T.S., Sunyakov S.A., Dorofeeva O.A.* Mechanisms of anxiogenesis and therapy of anxiety. Psychiatry and Psychopharmacotherapy named after P.B. Gannushkina 2011; 6: 24—27.
55. *Fink K., Dooley D.J., Meder W.P. et al.* Inhibition of neuronal Ca2+-influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. Neuropharmacol 2002; 42: 229—236.
56. *Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S.J. et al.* A randomized, double blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 240—249.
57. *Pande A.C., Crockatt J.G., Feltner D.E. et al.* Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. Am J Psychiat 2003; 160: 533—540.
58. *Avrutskiy G.Y., Neduva A.* Treatment of psychiatrics' patients. Guidance for physicians. M: Medizine 1988.
59. *Seredkin S.B.* Pharmacogenetic concept of anxioselektive effect. Bulletin of RAMN 1998; 11: 3—9.
60. *Baldwin D., Anderson I., Nutt D. et al.* Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2005; 19: 567—596.
61. *Loane C., Politis M.* Buspirone: what is it all about? Brain Res 2012; 21: 111—118.
62. Local Product Document of Spitomine (Buspirone).
63. *Chessick C.A., Allen M.H., Thase M.E., Batista Miralha da Cunha A.A.B.C., Kapczinski F.F.K., Silva de Lima M., dos Santos Souza J.J.S.S.* Azapirones for generalized anxiety disorder (Cochrane Review) 2006.
64. *Rickels K., Wiseman K., Norstad N. et al.* Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled Study. J Clin Psychiatry 1982; 43: 12: 81—86.
65. *Strand M., Hetta J., Rosen A. et al.* A double-blind, controlled trial in primary care patients with generalized anxiety: a comparison between buspirone and oxazepam. J Clin Psychiatr 1990; 51: Suppl: 40—45.
66. *Davidson J.R., DuPont R.L., Hedges D., Haskins J.T.* Efficacy, safety and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60: 528—535.
67. *Mokhber N.* Randomized, single blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with GAD. Psychiatr Clin Neurosci 2010; 64: 128—133.
68. *Sramek J.J.* Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. J Clin Psychiatry 1996; 57: 7: 287—291.
69. *Sheehan D.V., Raj A.B., Harnett-Sheehan K. et al.* The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. Acta Psychiatr Scand 1993; 88: 1: 1—11.
70. *Cottraux J., Note I.D., Cungi C.* A controlled study of cognitive behavior therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. Br J Psychiatry 1995; 167: 5: 635—641.
71. *Zalutskaya N.M.* Generalized anxiety disorder: from mechanisms of formation to rational therapy. Rev Psychiatr Med Psychol 2013; 3: 99—110.