

Є. М. Денисов, Г. Г. Путятін

## ІННОВАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ТРИВОЖНОГО РОЗЛАДУ

Ye. M. Denysov, G. G. Putyatin

### INNOVATIVE OPPORTUNITIES OF PHARMACOTHERAPY OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER

**Ключові слова:** генералізований тривожний розлад, сигма-рецептори, опіпрамол, шкала тривоги Гамільтона

**Keywords:** generalized anxiety disorder, sigma receptors, opipramol, Hamilton anxiety scale

В роботі показано актуальну проблему та доказову ефективність лікування генералізованого тривожного розладу (ГТР), разом з сучасною діагностикою та стандартами терапії тривожних розладів. Для оцінки інноваційного методу лікування ГТР проведено відкрите, шеститижневе дослідження ефективності, безпечності та переносимості опіпрамолу дигідрохлориду 200 мг/доба. Проведене дослідження демонструє швидкий та потужний анксиолітичний ефект опіпрамолу дигідрохлориду у лікуванні загальної, психічної та соматичної тривоги у хворих на ГТР. Опіпрамолу дигідрохлорид демонструє достовірно швидкий та міцний вегетостабілізуючий ефект у лікуванні вегетативних порушень та соматичних симптомів з боку серцево-судинної, шлунково-кишкової, респіраторної, сечостатевої та нервової систем у пацієнтів з ГТР. Опіпрамолу дигідрохлорид є препаратом першого вибору у лікуванні ГТР та альтернативним засобом для лікування тривожних розладів.

The work shows the actual problem and proven effectiveness of treatment of generalized anxiety disorder (GAD), including its modern methods. There was an open-label, 6-week study of the efficacy, safety, and tolerability of opipramol dihydrochloride 200 mg/day to evaluate an innovative method of treatment the patients with GAD. The conducted study demonstrates the rapid and powerful anxiolytic effect of opipramol dihydrochloride in the treatment of general, mental and somatic anxiety in patients with GAD. Opipramol dihydrochloride demonstrates a reliable fast and strong vegetative-stabilizing effect in the treatment of vegetative and somatic symptoms from the cardiovascular, gastrointestinal, respiratory, genitourinary and neurological systems in the patients with GAD. Opipramol dihydrochloride is the drug of first choice in the treatment of GAD and an alternative treatment for anxiety disorders.

Генералізований тривожний розлад (ГТР) — поширена в популяції форма тривожних розладів з хронічним перебігом, що супроводжується постійним, стабільним занепокоєнням, напруженням та тривогою понад шість місяців. Поширеність ГТР становить 3—5 %, а серед пацієнтів первинної медичної ланки ця патологія виявляється у 6,0—10 % випадків [1]. Слід зазначити, що серед різних форм тривожних розладів ГТР становить істотну частку — від 12 до 35 % і є найпоширенішим у пацієнтів загальної медичної практики [2].

Згідно з наявними даними, основною клінічною ознакою ГТР є первинна психічна тривога, що виявляється постійною напруженістю, побоюваннями, настороженістю, неадекватним занепокоєнням та заклопотаністю з різних причин. Для ГТР також характерними є скарги соматичного характеру (соматична тривога), які надзвичайно різноманітні та охоплюють м'язове напруження, симптоми вегетативної лабільності (тахікардія, кардіалгія, відчуття браку повітря, нудота, пітливість), запаморочення, головний біль [3]. Як порівняти з іншими формами тривожних розладів, при ГТР частіше виявляються виражені дезадаптивні стани. До того ж нерідко ГТР передують розвитку депресивних розладів і посттравматичних стресових розладів і міцно пов'язаний з ними патогенетично й клінічно, та ймовірно, зумовлює суттєве підвищення ризику суїцидальної поведінки у пацієнтів [4].

Останнім часом велику популярність у лікуванні ГТР набули антидепресанти завдяки своїй широкій дії на нейромедіаторні системи, залучені до патогенезу ГТР (адрено-, серотонін-, дофамінергічні) [5].

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) на сьогоднішній день, як і раніше, є дуже популярними в лікуванні ГТР. Цьому сприяла висока ефективність цих лікарських засобів у поєднанні зі сприятливими безпековими характеристиками. Водночас препарати СІЗС та ІЗЗСН при всій їхній клінічній цінності не можна розглядати як універсальний засіб терапії ГТР через гіперактивацію серотонінової системи (головний біль, запаморочення, порушення сну, тремор, тривожність, диспепсія, сексуальні розлади, у разі передозування — серотоніновий синдром) й виникнення адренергічних ефектів (артеріальна гіпертензія, панічні атаки, тахікардія, запори та ін.), наявність відтермінованого протитривожного ефекту та досить високу вартість [6].

Саме тому застосування цих засобів не можна вважати оптимальним вибором у багатьох категорій пацієнтів із тривожними розладами (з кардіологічними, гастроентерологічними захворюваннями, порушеннями мозкового кровообігу, у осіб похилого віку тощо) [7].

У зв'язку з цим останнім часом інтереси психофармакологів та клініцистів спрямовані на пошук

альтернативних можливостей фармакотерапії ГТР іншими препаратами. Зокрема, важливими кроками стали розроблення та впровадження у клінічну практику принципово нового лікарського засобу для лікування тривожних розладів — опіпрамолу дигідрохлорид, який належить до сигма-ліганду, що має високу спорідненість із ділянками зв'язування сигма-рецепторів ( $\sigma$ 1-тип та  $\sigma$ 2-тип) та гістаміновими H1-рецепторами [8].

Сигма-рецептори є самостійним класом внутрішньоклітинних рецепторів. Їхня концентрація особливо висока в зонах ЦНС, які відповідають за психоемоційну та когнітивну сфери. Сигма-рецептори мають унікальну транслокаторну (міграційну) властивість, яка активується сигма-лігандами (ліганд — молекула, яка зв'язується з рецептором) [9].

Опіпрамолу дигідрохлорид, зв'язуючись із сигма-рецепторами, сприяє їх переміщенню з ендоплазматичного ретикулуму всередині клітини до зовнішньої мембрани нейрона. Тут сигма-рецептори утворюють гетерорецепторні комплекси з різними нейротрансмітерними рецепторами та посилюють їх функцію, що призводить до одночасного модулювання вивільнення багатьох нейромедіаторів (серотоніну, норадреналіну, дофаміну, глутамату та ін.) й нейротрофінів (нейротрофічний фактор мозку, фактор росту нейронів). Отже, опіпрамолу дигідрохлорид через стимуляцію сигма-рецепторів одночасно регулює роботу багатьох нейромедіаторних систем [10].

Опіпрамолу дигідрохлорид розроблений у Німеччині, та нині його широко використовують в усій Європі під назвою Opipram, Deprenil, Insidon, Pramolan. Хімічно є похідним іміностилбену, подібному до іміпраміну та бензодіазепінів. У психофармакології займає проміжне положення між анкіолітиком та антидепресантом. На відміну від трициклічних антидепресантів, опіпрамол має незначну антихолінергічну активність і не пригнічує зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну та дофаміну [11].

Опіпрамолу дигідрохлорид демонструє модулювальну дію на систему глутаматних NMDA-рецепторів через залучення сигма-рецепторів ( $\sigma$ 1-тип та  $\sigma$ 2-тип), що призводить до зменшення надлишкового збудження глутаматних рецепторів та підвищує гальмівну дію ГАМК-рецепторів, чим відновлює баланс нейромедіаторів збудження та гальмування [12].

Опіпрамол також має доведений захист від травми нейронів гіпокампа, спричиненої його ішемією й пошкодженням. Активовані опіпрамолу дигідрохлоридом сигма-рецептори мають виражені властивості шаперонів (білки стресу) — біологічні регулятори, що відновлюють правильну структуру пошкоджених білків та підвищують адаптивні функції клітин в умовах стресу [13]. В дослідженнях показано, що опіпрамолу дигідрохлорид знижує рівень оксидативно-нітратного (NO) стресу, ознаки глутаматної ексайтотоксичності, нейрозапалення, підвищує рівень нейротрофічного фактору (BDNF) та нейропластичності в цілому [14].

Опіпрамолу дигідрохлорид входить у міжнародні стандарти та настанови з лікування тривожних розладів як засіб з доведеною ефективністю разом із антидепресантами групи СИЗС (есциталопрам, пароксетин), ІЗЗСН (дулоксетин, венлафаксин), прегабаліном та буспіроном [15]. Опіпрамол в німецьких настановах з лікування тривожних розладів 2021 року (S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen) зазначений як анкіолітик з високим рівнем доказовості [16].

У рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) короткострокового лікування тривожних розладів доведено доказову ефективність опіпрамолу дигідрохлориду 200 мг/доба над плацебо та бензодіазепінами (хлордіазепоксид 30 мг/доба, альпрозалам 2 мг/доба). Кількість пацієнтів, які до кінця дослідження покращили свої початкові симптоми тривоги (психічні та соматичні), становила 92 % (опіпрамол) та 80 % (транквілізатори) [17].

У одному з останніх порівняльних РКД лікування ГТР продемонстровано доказову ефективність опіпрамолу дигідрохлориду в низькій дозі. Анкіолітичний ефект опіпрамолу дигідрохлориду 50 мг/доба повністю порівнянний з протитривожним ефектом есциталопраму 5 мг/доба, але опіпрамол мав кращий профіль безпеки та переносимості [18].

В мультицентровому, обсерваційному, довготривалому дослідженні ефективності та безпеки опіпрамолу дигідрохлориду в гнучких дозах (50—200 мг/доба) за участю 2339 пацієнтів з ГТР та соматоформним розладом, продемонстровано високу ефективність (85 % респондентів) та прихильність до лікування (77 % спостерігали протягом року). Виявлено добру переносимість та безпеку під час тривалого приймання опіпрамолу дигідрохлориду (1,6 % побічних ефектів) без ознак залежності та синдрому відміни [19].

З огляду на унікальний механізм дії опіпрамолу дигідрохлориду та відсутність вітчизняних доказових даних щодо його ефективності та безпеки у лікуванні тривожних розладів, ми вирішили провести відкрите, шеститижневе дослідження ефективності застосування опіпрамолу дигідрохлориду під час лікування ГТР з подальшою рекомендацією щодо розгляду включення опіпрамолу до національних протоколів лікування ГТР.

Для досягнення мети дослідження на базі КНП «Обласна клінічна психіатрична лікарня Кіровоградської обласної ради» та кафедри психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології Донецького національного медичного університету (ДНМУ) проведено відкрите шеститижневе дослідження ефективності, переносимості та безпеки лікування ГТР препаратом опіпрамолу дигідрохлорид 200 мг/доба після отримання від пацієнтів письмової інформованої згоди. Дослідження проведено із дотриманням принципів біоетики, згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленою Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією

про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» та ухвалено комісією з питань біоетики ДНМУ.

Визначення первинної ефективності лікування полягало у досліджуванні зміни загального бала тривоги, виміряного за шкалою тривоги Гамільтону (HAM-A) [20]. Вторинну ефективність терапії оцінювали за змінами від початкового до кінцевого рівня лікування (через шість тижнів терапії), вимірюючи рівень загальної, психічної та соматичної тривоги за кластерами шкали HAM-A.

**Критерії включення:** пацієнти з ГТР від 19 до 60 років, помірний або важкий рівень тривоги ( $\geq 18$  та  $\leq 30$  балів) за шкалою HAM-A, помірний або важкий рівень тривоги (від 4 до 5 балів) за глобальною шкалою клінічного враження (CGI-S).

**Критерії виключення:** інші невротичні, пов'язані зі стресом, соматоформні розлади, афективна патологія, розлади особистості, органічні психічні розлади, залежність від психоактивних речовин, клінічно значуща соматична патологія (включно з гіпертиреозом, феохромоцитомою), приймання медикаментів, які спричиняють тривожний стан ( $\beta$ -агоністи, кортикостероїди, психостимулятори, кофеїн, цитостатики), суїцидальні думки та поведінка в анамнезі.

Щодо лікування пацієнтів з ГТР, опіпрамолу дигідрохлорид призначали за такою схемою: 50 мг вранці та 50 мг опівдні + 100 мг на ніч протягом 4—5 тижнів. У разі досягнення терапевтичної ефективності (зниження на 50 % загального бала тривоги за шкалою HAM-A), його дозу знижували до 50—100 мг на ніч.

Оцінювали ефективність, безпеку та переносимість опіпрамолу дигідрохлориду під час лікування пацієнтів з ГТР 7 разів протягом цього дослідження: день 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43-й.

Одержані дані статистично опрацювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2019, використовуючи загальноприйняті методи математичної статистики. Кількісні змінні наведено як середнє значення та стандартне відхилення ( $M \pm m$ ). Якісні змінні наведено за допомогою відсотків (%). Для параметричних змінних вірогідність різниці між середніми величинами у вибірках визначали за допомогою параметричного тесту Стьюдента. Значення  $p < 0,05$  вважали статистично значущим.

У відкритому шеститижневому дослідженні ефективності, безпеки та переносимості опіпрамолу дигідрохлориду 200 мг/доба під час лікування ГТР взяли участь 40 пацієнтів (60 % жіночої статі та 40 % чоловічої статі), яким відповідно до критеріїв МКХ-11 був діагностований ГТР [21]. Середній вік хворих дорівнював  $35,1 \pm 9,05$  років. Середня тривалість ГТР становила  $2,4 \pm 1,5$  років. 76 % пацієнтів з метою попереднього лікування тривожного розладу отримували антидепресанти групи СИЗС (есциталопрам, пароксетин, сертралін) або ІЗЗСН (дулоксетин, венлафаксин). Водночас 24 % пацієнтів приймали опіпрамолу дигідрохлорид як перший анксиолітичний засіб з метою лікування.

Оцінка важкості рівня загальної тривоги за шкалою HAM-A протягом шеститижневого лікування опі-

прамолу дигідрохлоридом демонструє достовірно більше ніж удвічі зниження симптомів загальної тривоги — з 29,3 балів до 13 балів ( $-16,3$  балів,  $p < 0,001$ ). Загальна редукція важкості тривоги наприкінці лікування становила мінус 56 % (рис. 1).

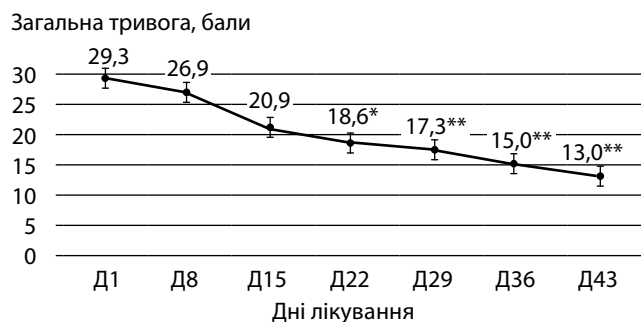


Рис. 1. Важкість загальної тривоги протягом шеститижневого лікування опіпрамолу дигідрохлоридом (за шкалою HAM-A)

**Примітка:** до 17 балів — легкий рівень тривоги, від 18 до 24 балів — від легкого до помірного рівня тривоги, від 25 до 30 балів — від помірного до важкого рівня тривоги, понад 30 балів — вкрай важкий рівень тривоги; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$

Варто зазначити, що опіпрамолу дигідрохлорид мав достовірно швидкий та потужний анксиолітичний ефект вже на початку другого тижня лікування ( $-8,4$  балів,  $p < 0,05$ ).

Водночас при шеститижневому лікуванні опіпрамолу дигідрохлоридом показано достовірне більш ніж удвічі зниження симптомів психічної тривоги у пацієнтів з ГТР — з 16,1 балів до 7 балів ( $-9,1$  балів,  $p < 0,001$ ) за шкалою HAM-A. Загальна редукція важкості психічної тривоги наприкінці лікування у цих пацієнтів становила мінус 56,5 % (рис. 2).

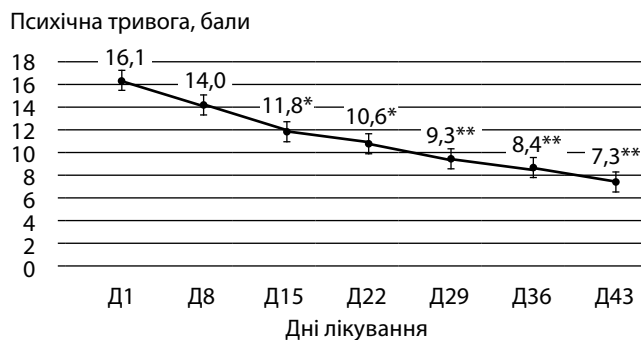


Рис. 2. Важкість психічної тривоги протягом шеститижневого лікування опіпрамолу дигідрохлоридом (за шкалою HAM-A)

**Примітка:** до 8 балів — легкий рівень тривоги, від 9 до 12 балів — від легкого до помірного рівня тривоги, від 13 до 16 балів — від помірного до важкого рівня тривоги, понад 17 балів — вкрай важкий рівень тривоги; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$

Варто відзначити, що вже на початку другого тижня лікування опіпрамолу дигідрохлоридом швидко та істотно ( $-4,3$  бали,  $p < 0,05$ ) знижувалася важкість тривожно-депресивного настрою, відчуття занепокоєності, внутрішньої напруженості, неможливості розслабитися, порушення сну й концентрації уваги, фобічних проявів та об'єктивних ознак тривоги (напружений вираз обличчя, тремор, неспокійна жестикуляція і хода).

Особливу увагу привертає достовірно більше ніж в 2,5—3 рази зниження симптомів соматичної тривоги — з 13,1 балів до 5,5 балів (–7,6 балів,  $p < 0,001$ ) за шкалою НАМ-А. Загальна редукція важкості соматичної тривоги наприкінці лікування у цих пацієнтів становила мінус 58 % (рис. 3).

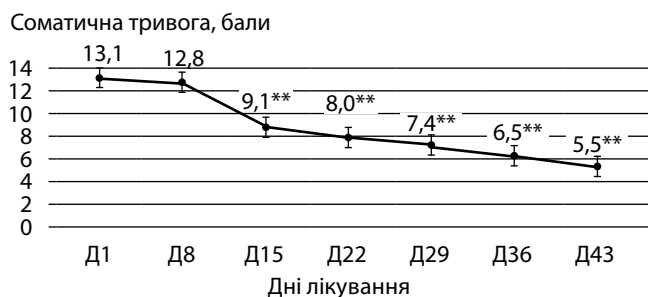


Рис. 3. Важкість соматичної тривоги протягом шеститижневого лікування опіпрамолу дигідрохлоридом (за шкалою НАМ-А)

Примітка: до 8 балів — легкий рівень тривоги, від 9 до 12 балів — від легкого до помірного рівня тривоги, від 13 до 16 балів — від помірного до важкого рівня тривоги, понад 17 балів — вкрай важкий рівень тривоги; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$

Було показано, що опіпрамолу дигідрохлорид швидко (вже з кінця першого тижня) лікує соматичні симптоми з боку серцево-судинної, шлунково-кишкової, респіраторної, сечостатевої систем, знижує соматизовані больові симптоми (головний біль, м'язовий біль, відчуття напруження, підвищення тону м'язів) та соматовегетативні порушення (сухість у роті, почервоніння, коливання артеріального тиску, блідість шкіри, пітливість).

У пацієнтів достовірно більше ніж удвічі знижувалися рівень тривожного настрою, відчуття стурбованості, очікування найгіршого, тривожного побоювання, дратівливості — з 3,21 балів до 1,38 балів (–1,83 балів,  $p < 0,001$ ) за шкалою НАМ-А (рис. 4).

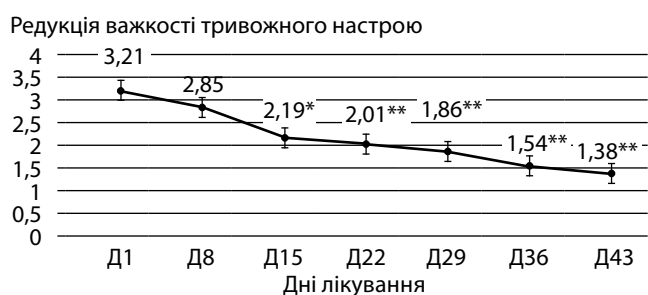


Рис. 4. Ступінь редукції важкості тривожного настрою протягом шеститижневого лікування опіпрамолу дигідрохлоридом (за шкалою НАМ-А)

Примітка. Тут і далі: 0 балів — немає симптому, 1 бал — незначний симптом, 2 бали — помірний симптом, 3 бали — важкий симптом, 4 бали — дуже важкий симптом; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$

Водночас опіпрамолу дигідрохлорид достовірно більше ніж в 2,5 рази знижував у пацієнтів з ГТР відчуття внутрішньої напруженості, здригання, плаксивість, тремтіння, відчуття занепокоєння, нездатність розслабитися — з 3,11 балів до 1,02 бали (–2,09 балів,  $p < 0,001$ ) за шкалою НАМ-А (рис. 5).

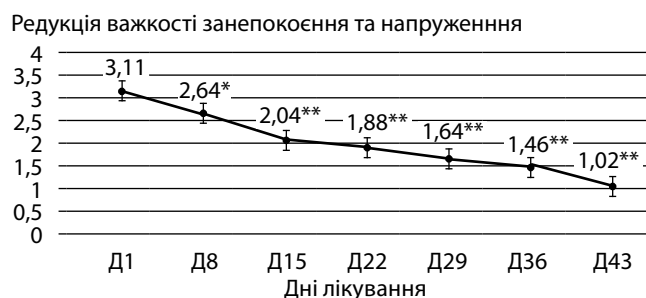


Рис. 5. Ступінь редукції важкості внутрішньої напруженості протягом шеститижневого лікування опіпрамолу дигідрохлоридом (за шкалою НАМ-А)

У роботі продемонстровано, що опіпрамолу дигідрохлорид достовірно частіше (в 2,5 рази) знижував важкість соматизованих шлунково-кишкових симптомів, а саме усував утруднене ковтання, метеоризм, абдомінальний біль, печію, відчуття переповненого шлунку, нудоту, бурчання в животі, діарею або запори у пацієнтів з ГТР. Середня оцінка тяжкості гастроентерологічних симптомів за шкалою НАМ-А після лікування становила 0,94 бали (–1,4 бали,  $p < 0,001$ ) (рис. 6).

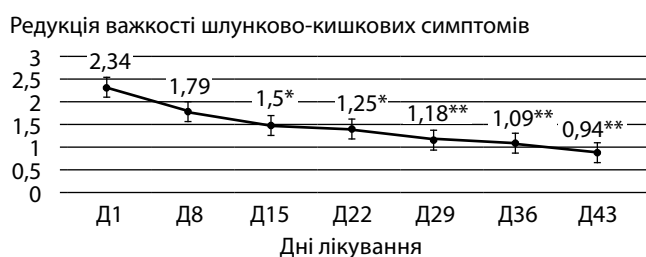


Рис. 6. Ступінь редукції важкості гастроентерологічних симптомів протягом шеститижневого лікування опіпрамолу дигідрохлоридом (за шкалою НАМ-А)

Було показано, що опіпрамолу дигідрохлорид достовірно частіше (удвічі) зменшував соматизовані кардіологічні симптоми, усував тахікардію, неприємні відчуття з боку серцево-судинної системи, біль у грудях, пульсацію в судинах, часті зітхання, коливання артеріального тиску у пацієнтів з ГТР. Середня оцінка важкості серцево-судинних симптомів за шкалою НАМ-А після лікування становила 0,92 бали (–1,06 балів,  $p < 0,001$ ) (рис. 7).

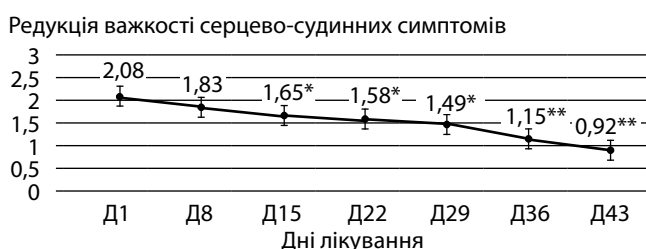


Рис. 7. Ступінь редукції важкості серцево-судинних симптомів протягом шеститижневого лікування опіпрамолу дигідрохлоридом (за шкалою НАМ-А)

Варто відзначити швидкий та потужний соматовегетативний ефект опіпрамолу, який проявлявся вже з першого тижня лікування ГТР ( $p \leq 0,05$ ). Опіпрамолу

дигідрохлорид достовірно утричі частіше усував соматовегетативні порушення у пацієнтів, а саме сухість у роті, відчуття серцебиття та пульсації в судинах, дзвін у вухах, нечіткість зору, припливи жару або холоду, відчуття стиснення у грудях, задухи або частих зітхань, почервоніння або блідість шкіри, пітливість, головний біль із відчуттям напруження. Середня динаміка важкості соматовегетативних симптомів за шкалою HAM-A після лікування становила  $-1,97$  балів ( $p < 0,001$ ). (рис. 8).



Рис. 8. Ступінь редукції важкості соматовегетативних симптомів протягом шеститижневого лікування опіпрамолу дигідрохлоридом (за шкалою HAM-A)

Варто зазначити, що опіпрамолу дигідрохлорид мав добру переносимість та безпеку під час лікування пацієнтів з ГТР. Відміна терапії через виникнення побічних ефектів була тільки у двох пацієнтів (5 %). Основними побічними ефектами під час лікування опіпрамолу 200 мг/доба були сухість у роті (12 %), тахікардія (8 %), підвищене потовиділення (8 %), головний біль (6 %).

Проведене дослідження дало змогу дійти таких висновків.

1. Вперше в Україні показано доказову ефективність та безпеку застосування атипичного анксиолітику опіпрамолу дигідрохлорид під час лікування пацієнтів з ГТР.

2. Опіпрамолу дигідрохлорид, завдяки унікальному мультимодальному механізму дії через сигма-рецептори, фармакодинамічним й фармакологічним особливостям молекули, демонструє потужний протитривожний ефект, швидку заспокійливу та вегетостабілізуючу дію, а також нейропротекторні властивості.

3. На українському фармацевтичному ринку Опіпрам (компанії Фармліга) — єдиний німецький опіпрамолу дигідрохлорид 50 мг № 30.

4. Проведене дослідження демонструє достовірно потужний анксиолітичний ефект Опіпраму 200 мг/доба під час лікування загальної, психічної та соматичної тривоги. Особливістю його протитривожного ефекту є швидка дія (вже на початку другого тижня лікування) з відсутністю порушень концентрації уваги, моторної загальмованості й уповільненості рухів.

5. Опіпрам достовірно швидко усуває відчуття внутрішньої напруженості, занепокоєння, тремтіння, нездатності розслабитися й зосередитися, тривожного очікування та порушення сну вже з першого тижня лікування.

6. Опіпрам демонструє достовірно швидкий та потужний вегетостабілізуючий ефект (вже з першого тижня) під час лікування вегетативних порушень й соматичних симптомів з боку серцево-судинної, шлунково-кишкової, респіраторної, сечостатевої та нервової систем.

7. Опіпрам серед анксиолітичних засобів має низький ризик розвитку у пацієнтів залишкової седації та сонливості. На відміну від бензодіазепінів, опіпрам зовсім не спричиняє симптомів залежності та відміни.

Отже, на підставі доказів міжнародних досліджень та проведеного в Україні відкритого, шеститижневого дослідження ефективності застосування опіпрамолу дигідрохлориду під час лікування ГТР, співробітники кафедри психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології ДНМУ (м. Кропивницький) рекомендують включити Опіпрамолу дигідрохлорид до вітчизняних протоколів лікування генералізованого тривожного розладу.

#### Список літератури / References

1. Roberge P, Normand-Lauzière F, Raymond I, Luc M, Tanguay-Bernard MM, Duhoux A, Bocti C, Fournier L. Generalized anxiety disorder in primary care: mental health services use and treatment adequacy. *BMC Fam Pract*. 2015 Oct 22;16:146. doi: 10.1186/s12875-015-0358-y. PMID: 26492867; PMCID: PMC4618956.
2. Rosellini AJ, Bourgeois ML, Correa J, Tung ES, Goncharenko S, Brown TA. Anxious distress in depressed outpatients: Prevalence, comorbidity, and incremental validity. *J Psychiatr Res*. 2018 Aug;103:54-60. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.05.006. Epub 2018 May 8. PMID: 29778071; PMCID: PMC8903047.
3. Preti A, Vrublevska J, Veroniki AA, Huedo-Medina TB, Fountoulakis KN. Prevalence, impact and treatment of generalised anxiety disorder in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health*. 2016;19(3):73-81. doi: 10.1136/eb-2016-102412.
4. Latas M, Trajković G, Bonevski D, Naumovska A, Vučinić Latas D, Bukumirić Z, Starčević V. Psychiatrists' treatment preferences for generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2018 Jan; 33(1). doi: 10.1002/hup.2643. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29266492.
5. Gomez AF, Barthel AL, Hofmann SG. Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(8):883-894. doi: 10.1080/14656566.2018.1472767.
6. Perna G, Alciati A, Riva A, Micieli W, Caldirola D. Long-term pharmacological treatments of anxiety disorders: an updated systematic review. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(3):23. doi: 10.1007/s11920-016-0668-3.
7. Fagan H., Baldwin D. Pharmacological Treatment of Generalised Anxiety Disorder: Current Practice and Future Directions. *Expert Rev Neurother*. 2023 Jun;23(6):535-548. doi: 10.1080/14737175.2023.2211767. Epub 2023 May 15.
8. Jaracz J., Rybakowski J. Pharmacological and clinical properties of opipramol in the light of new studies. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2003; 4:115-121.
9. Müller W. E., Siebert B., Holoubek G. Neuropharmacology of the anxiolytic drug opipramol, a sigma site ligand. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(Suppl 3):S189-197. doi: 10.1055/s-2004-832677. PMID: 15547785.

10. Peng R. Sigma-1 Receptors in Depression: Mechanism and Therapeutic Development. *Front. Pharmacol.* 2022 Jun 16;13:925879. doi: 10.3389/fphar.2022.925879. PMID: 35784746; PMCID: PMC9243434.
11. Krupka-Matuszczyk I. Opipramol: drug traditionally used in the treatment of anxiety and depression. Case studies. *Rev Clin Neuropsychiatry*, 2012; 4:131-134. doi: 10.1002/14651858.CD010628.pub2.
12. Ren P, Wang J, Li N., Li G., Ma H., Zhao Y. Sigma-1 Receptors in Depression: Mechanism and Therapeutic Development *Frontiers in Pharmacology*, 2022; 13:879-925. doi: 10.3389/fphar.2022.925879.
13. Dursun H., Albayrak F., Bilici M., Koc F., Candar T. Gastroprotective and antioxidant effects of opipramol on indomethacin-induced ulcers in rats. *Yakugaku Zasshi*, 2009; 129:861-9. doi: 10.1248/yakushi.129.861. PMID: 19571522.
14. Mohapatra S., Rath N. M., Agrawal A. Opipramol: a novel drug. *Delhi Psychiatry Journal*, 2013; 16:409–411.
15. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. *NICE*, 2020. www.nice.org.uk/guidance/cg113.
16. Bandelow B., Werner AM, Kopp I, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 Jun;272(4):571-582. doi: 10.1007/s00406-021-01324-1. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34609587; PMCID: PMC8490968.
17. Möller HJ, Volz HP, Reimann IW & Stoll KD: Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J Clin Psychopharmacol*, 2001 Feb;21(1):59-65. doi: 10.1097/00004714-200102000-00011. PMID: 11199949.
18. Świącicki Ł: Practical aspects of pharmacotherapy of anxiety — is there a place for opipramol. *Psychiatria*, 2013; 10:63-66.
19. Bandelow B., Boerner R.J., Kasper S., Linden M., Wittchen H.U., Müller W.E. The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Dtsch Arztebl Int*, 2013; 110(17)300-10. doi:10.3238/arztebl.2013.0300.
20. Vaccarino AL, Evans KR, Sills TL, Kalali AH. Symptoms of anxiety in depression: assessment of item performance of the Hamilton Anxiety Rating Scale in patients with depression. *Depression & Anxiety*, 2008;25(12):1006-13. doi: 10.1002/da.20435. PMID: 18800370.
21. *ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS)* (Version : 01/2023). URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.

Надійшла до редакції 25.04.2024

Відомості про авторів:

**ДЕНИСОВ Євген Михайлович**, кандидат медичних наук, доцент кафедри\*; e-mail: yevgen.denisov@gmail.com

**ПУТЯТИН Геннадій Геннадійович**, кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри, e-mail: putyatin.g@gmail.com

\* — кафедра психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології Донецького національного медичного університету, м. Кропивницький, Україна

Information about the authors:

**DENYSOV Yevhen**, MD, PhD, Associate Professor of the Department\*; e-mail: yevgen.denisov@gmail.com

**PUTYATIN Gennadii**, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department\*; e-mail: putyatin.g@gmail.com

\* — Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology and Medical Psychology of the Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine