



DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2025.3.15601>

УДК 615.03:616.891.6

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ТРИВОЖНИХ СТАНІВ: ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ДО ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

Х. І. Мочернюк, О. М. Олещук, Я. І. Іванків

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України
kurylokh@tdmu.edu.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
25.06.2025

Після доопрацювання / Revised:
16.09.2025

Прийнято до друку / Accepted:
17.09.2025

Ключові слова:

тривожні розлади,
війна,
стрес,
фармакотерапія,
SSRIs,
SNRIs,
етифоксин,
нейростероїди,
фармакогенетика,
персоналізована психіатрія,
фармакокінетика.

АНОТАЦІЯ

Мета дослідження – узагальнити сучасні доказові підходи до фармакотерапії гострої та хронічної тривоги в умовах воєнного часу з урахуванням патогенетичних механізмів, фармакологічних особливостей і потенційних лікарських взаємодій.

Матеріали і методи. Проведено аналітичний огляд сучасних клінічних протоколів і настанов (NICE, APA, CANMAT, ДЕЦ МОЗ України, 2021–2023 рр.), результатів систематичних оглядів, метааналізів і публікацій у базах PubMed, Scopus та Web of Science за останнє десятиріччя.

Результати. Патогенез тривожних розладів у контексті хронічного стресу зумовлений дисбалансом серотонінергічної, норадренергічної та ГАМК-ергічної систем, гіперактивацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, нейрозапаленням і епігенетичними змінами. Основу фармакотерапії становлять SSRIs, SNRIs, бензодіазепіни, прегабалін і β-адреноблокатори. Перспективними напрямками є використання мультимодальних антидепресантів (вортіоксетин, агомелатин), нейростероїдів (зуранолон, PRAX-114), а також модуляторів GABA_A- та TSPO-системи (етифоксин, GRX-917). Серед альтернативних засобів увагу привертає силексан – стандартизований ЛЗ олії лаванди, ефективний при легких і помірних формах тривоги. Важливими принципами безпечного лікування є поступова титрація доз, фармакологічний аудит, моніторинг взаємодій і використання фармакогенетичного тестування.

Висновки. Оптимізація лікування тривожних розладів у воєнних умовах потребує персоналізованого підходу, що поєднує класичні та інноваційні фармакологічні стратегії. Перспективними залишаються дослідження нових нейробіологічних мішеней (NMDA-, GABA_A- і TSPO-систем), а також інтеграція цифрових біомаркерів, фармакогенетики й алгоритмів штучного інтелекту для моніторингу ефективності та безпеки терапії.

Вступ. Повномасштабна війна в Україні стала безпрецедентним викликом не лише для системи охорони здоров'я, а й для психічного благополуччя населення [1]. Хронічний стрес, постійна загроза

життю, втрата близьких, вимушена міграція та невідомість майбутнього призвели до стрімкого зростання частоти гострих стресових реакцій, генералізованих тривожних розладів та посттравматичного

стресового розладу (ПТСР) серед військовослужбовців, цивільного населення та навіть медичних працівників [2; 3]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO), кожна п'ята людина в умовах збройного конфлікту має ті чи інші прояви психічного розладу, що вимагає своєчасної діагностики та лікування [4].

Тривога як провідний психопатологічний синдром у цих умовах набуває багатовимірного характеру: від гострої реакції на стрес із переважанням вегетативних проявів до хронічних, часто прихованих форм, що супроводжуються депресивною симптоматикою та соціальною дезадаптацією [5; 6]. Тривожні стани не лише погіршують якість життя та знижують працездатність, але й підвищують ризик соматичних ускладнень (гіпертонічна хвороба, аритмії, метаболічні порушення) [7]. Це створює мультидисциплінарну проблему, що потребує комплексного підходу.

Сучасні міжнародні клінічні рекомендації (NICE, APA, CANMAT, 2021–2023) підкреслюють провідну роль фармакотерапії як основи лікування гострої та хронічної тривоги, доповненої психотерапією та соціальною підтримкою [8].

Воєнний час вносить низку додаткових викликів, таких як: обмежений доступ до оригінальних ЛЗ, перебої з постачанням, підвищений ризик самолікування та неконтрольованого вживання бензодіазепінів, а також необхідність швидкого клінічного ефекту при гострих стресових реакціях і персоналізованого підбору терапії з урахуванням супутніх захворювань [9].

Патогенез тривожних розладів у контексті тривалого стресу та бойових дій передбачає складні нейробіологічні механізми: дисбаланс серотонінергічної та норадренергічної систем, порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, зміни у функціонуванні ГАМК-ергічних шляхів [10]. Розуміння цих механізмів відкриває шлях до персоналізованої терапії та застосування інноваційних фармакологічних засобів, таких як вортіоксетин, агомелатин, прегабалін або швидкодіючі антидепресанти (кетамін у низьких дозах) [11–13].

Мета дослідження – проаналізувати сучасні доказові підходи до фармакотерапії гострої та хронічної тривоги у воєнних умовах, висвітлити патогенетичні механізми, фармакологічні особливості й ризики лікарських взаємодій, а також окреслити перспективи персоналізованої психофармакології.

Матеріали і методи. Для підготовки статті було виконано аналітичний огляд наукової літератури, присвяченої фармакотерапії тривожних станів у контексті воєнних дій. Було вибрано міжнародні клінічні настанови (NICE, APA, CANMAT, 2021–2023), стандарти лікування в Україні, метааналізи, систематичні огляди та оригінальні дослідження з PubMed, Scopus і Web of Science, опубліковані протягом останніх десяти років. До вибірки включалися роботи, що висвітлюють патогенетичні механізми тривоги за умов хронічного стресу, фармакокінетичні та фармакодинамічні модифікації психотропних засобів у комбінаціях ліків, ефективність і безпеку класичних і нових фармакотерапевтичних стратегій.

Війна несе не лише прямі руйнування, але й глибоко впливає на функціонування системи охорони здоров'я України та забезпечення її лікарськими засобами. Цей кризовий стан особливо гостро відчувається у сфері фармакотерапії та забезпечення населення життєво необхідними медикаментами. Підвищене психофізіологічне напруження та хвиля стресових розладів, спричинених бойовими діями, змінюють як структуру захворюваності, так і потребу в ліках. Це, своєю чергою, непередбачувано впливає на фармакокінетичні та фармакодинамічні профілі препаратів, знижуючи ефективність лікування. Загалом зростає потреба у ліках, особливо в препаратах психотропної дії. Водночас порушуються логістичні шляхи, що критично впливає на доступність медикаментів.

За таких умов особливої ваги набуває розробка інноваційних, персоналізованих і доказових фармакотерапевтичних підходів, здатних забезпечити швидкий, безпечний і стабільний терапевтичний ефект навіть за обмежених ресурсів [13]. У цьому контексті особливого значення набуває глибоке розуміння нейробіологічних основ тривожних розладів і визначення нових фармакологічних мішеней, що формують потенціал сучасної психофармакології [14].

Класичними терапевтичними мішенями у лікуванні тривожних розладів залишаються серотонінергічна система, де селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs) та серотоніну і норадреналіну (SNRIs) становлять основу більшості стандартних терапевтичних схем; норадренергічна система, яка відіграє ключову роль у контролі гіперзбудження та може бути мішенню для β-адреноблокаторів, а також ГАМК-ергічна система, що забезпечує гальмівну регуляцію нейрональної активності та є основною мішенню для бензодіазепінів і прегабаліну [15].

Водночас зростає інтерес до нових фармакологічних підходів у лікуванні тривожних розладів, що виходять за межі класичних бензодіазепінових анксиолітиків. Один із напрямів – модуляція глутаматергічної нейротрансмісії, зокрема за допомогою антагоністів NMDA-рецепторів, серед яких найкраще вивчені кетамін і його енантіомер ескетамін. Обидві сполуки здатні швидко зменшувати депресивну симптоматику, однак переконливі докази стійкої анксиолітичної дії наразі обмежені; ці лікарські засоби не зареєстровані як анксиолітики і не рекомендовані як стандартна терапія тривожних розладів [11; 12; 16].

Кетамін – загальний анестетик із дисоціативного дією; його застосування може супроводжуватися психотоміметичними ефектами, кардіоваскулярними реакціями та потенційними нейротоксичними ризиками. У зв'язку з цим доцільність використання препарату у разі тривожних розладів потребує обґрунтованої клінічної оцінки з урахуванням індивідуального ризик-профілю пацієнта [11; 16]. Ескетамін схвалений у США та ЄС лише для лікування резистентної депресії; для тривожних розладів ефективність і безпека не доведені [16].

Перспективним напрямом є використання нейростероїдних модифікаторів GABA_A-рецепторів (позитивних алостеричних модулаторів). Зуранілон (SAGE-217, Zuranolone) схвалений у США для лікування післяпологової депресії; у клінічних дослідженнях продемонстрував анкіолітичну активність, однак його роль у терапії тривожних розладів ще уточнюється. PRAX-114 – інший експериментальний позитивний алостеричний модулятор GABA_A-рецепторів; дані щодо його ефективності та безпеки у разі тривожних розладів нині перебувають на стадії вивчення [17].

У реальній клінічній практиці основу фармако-терапії тривожних розладів становлять селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС) і інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) у поєднанні з психотерапією; бензодіазепіни доцільні для короточасного симптоматичного контролю за наявності вираженої тривоги з урахуванням ризиків седативності, толерантності та залежності [8; 15].

Із небензодіазепінових анкіолітиків застосовують буспірон (частковий агоніст 5-HT_{1A} з повільним початком дії) та етифоксин (TSPO-ліганд); у ЄС проходив регуляторну переоцінку безпеки, а також інші засоби; для частини локально вживаних лікарських засобів (ЛЗ) (зокрема, фабомотизолу) доказова база обмежена й відсутні рекомендації провідних міжнародних настанов [22; 25–27].

Окремо досліджується GRX-917 – дейтерований етифоксин (експериментальний засіб із заявленим потенціалом зменшення седативності; станом на сьогодні його не затверджено для клінічного застосування [23; 24].

Значна увага приділяється ролі епігенетичних змін і нейрозапалення в патогенезі тривожних розладів. Хронічний стрес асоціюється зі змінами метилювання ДНК та підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (зокрема IL-6, TNF-α). Деякі відомі лікарські засоби, як-от натрію вальпроат, інгібують гістон-деацетилази (HDAC), що може мати епігенетичні наслідки. Антизапальні стратегії (міноциклін, модулятори цитокінів) залишаються перспективними, але потребують подальшого доклінічного й клінічного підтвердження ефективності та безпеки в контексті тривоги [18].

Ключову роль у формуванні тривожних реакцій відіграє амігдала – центральний вузол нейронних мереж страху й тривоги. За даними функціональної МРТ, ефективна терапія CІЗЗС (есциталопрам, сертралін, пароксетин) і мультимодальними антидепресантами (вортіоксетин, агомелатин) асоціюється зі зниженням гіперактивності амігдали та відновленням її зв'язків із префронтальною корою, що корелює зі зменшенням клінічної вираженості тривоги [10; 14].

У таблиці 1 наведено основні фармакологічні групи засобів, які використовуються для невідкладної терапії гострого тривожного розладу, їхні механізми дії, клінічні характеристики та нові тенденції у вдосконаленні лікування.

У невідкладних станах, що супроводжуються гострою тривогою, ключовим завданням є швидке зниження психоемоційного напруження, а також вегетативних і соматичних проявів без ризику розвитку залежності чи погіршення когнітивних функцій. Для цього застосовують лікарський засіб з коротким латентним періодом дії та передбачуваним анкіолітичним ефектом.

У сучасній психофармакотерапії тривожних розладів застосовується широкий спектр ЛЗ, які відрізняються механізмом дії, клінічною ефективністю та профілем безпеки. Поряд із класичними анкіолітиками дедалі більшого значення набувають антидепресанти з мультимодальною або подвійною дією, нейростероїди та нові модулятори GABA_A-рецепторів, що забезпечують анкіолітичний ефект без ризику формування залежності.

У таблиці 2 узагальнено основні фармакологічні групи ЛЗ, які застосовуються у лікуванні тривожних розладів, наведено їхні механізми дії, клінічні особливості та сучасні тенденції розвитку фармако-терапії.

У воєнний час, коли пацієнти страждають на полікоморбідні стани та отримують численні лікарські засоби, питання фармаконагляду набуває особливої актуальності. Під впливом хронічного стресу відбуваються суттєві зміни у метаболізмі психотропних ЛЗ, зумовлені комплексом фізіологічних і біохімічних механізмів. Зокрема, тривалий стрес може модулювати активність ферментів системи цитохрому P450 – передусім ізоферментів CYP3A4, CYP2D6 та CYP2C19 [4; 7; 12–14]. Такі зміни можуть проявлятися як у вигляді індукції метаболізму (підвищення кліренсу та зниження плазмових концентрацій ліків), так і у вигляді інгібування ферментів, що призводить до акумуляції лікарських речовин і підвищення ризику токсичних ефектів [10; 12].

Ризик непередбачуваних змін фармакокінетики значно зростає у разі одночасного застосування психотропних засобів з іншими лікарськими засобами або харчовими компонентами, які можуть виступати інгібіторами чи індукторами системи CYP450. За таких умов особливого значення набуває терапевтичний лікарський моніторинг (ТЛМ) – контроль концентрацій ліків у плазмі крові як на етапі первинного призначення, так і під час зміни фармакотерапевтичних комбінацій [12; 15; 18].

У таблиці 3 наведені ключові типи лікарських взаємодій, їхні можливі механізми та практичні рекомендації щодо запобігання фармакологічним ризикам у клінічній практиці.

Додатково слід враховувати, що стрес, травматичні ушкодження, гіпоксія та судинні порушення можуть змінювати функціональний стан печінки й нирок, що безпосередньо впливає на фармакокінетичні параметри психотропних засобів [4; 7].

Отже, забезпечення ефективності та безпеки лікування в умовах поліфармакотерапії вимагає динамічного моніторингу, індивідуалізованого підходу й міждисциплінарної взаємодії між лікарями різних спеціальностей.

Таблиця 1

Лікарські засоби для невідкладної терапії гострого тривожного розладу

Група ЛЗ	Механізм дії	Клінічні особливості	Нові тенденції
Бензодіазепіни (діазепам, лоразепам, гідазепам, мідазолам)	Позитивна алостерична модуляція GABAA-рецепторів через бензодіазепіновий сайт	Найефективніші засоби для зняття гострої тривоги; швидкий початок дії (20–40 хв); рекомендовані лише для короточасного застосування (до 2 тижнів) через ризик розвитку залежності	Розроблення короткодійних і селективних молекул із меншим ризиком залежності; застосування сублінгвальних, ін'єкційних і назальних форм у невідкладних і польових умовах
Гідроксизин	Антагоніст H ₁ -гістамінових рецепторів; опосередкована модуляція GABA-ергічної активності	Безпечна альтернатива бензодіазепінам у разі ризику залежності; має помірні седативний та анксиолітичний ефекти	Розглядається у клінічних настановах як опція першої лінії при гострих тривожних станах
Фабомотизол (бафазол)	Модуляція σ -рецепторів та опосередкований вплив на GABA-ергічну систему	Помірна анксиолітична дія; відсутність седації та залежності; може застосовуватися при легких і помірних формах тривоги	Необхідне підвищення рівня доказовості; розширення використання як безрецептурного засобу при ситуативній тривозі
Етифоксин	Активация TSPO → стимуляція синтезу ендогенних нейростероїдів → позитивна алостерична модуляція GABAA-рецепторів	Анксиолітична дія без вираженої седації чи залежності; особливо ефективний при тривожних станах із соматичними проявами	Дослідження структурно модифікованих сполук (наприклад, GRX-917) із подовженою дією та покращеним профілем безпеки; вивчається у клінічних випробуваннях для гострих тривожних епізодів
В-адреноблокатори (пропранолол)	Неселективна блокада β_1 - і β_2 -адренорецепторів	Зменшують соматичні прояви тривоги (тахікардія, тремор, пітливість); ефективні при ситуативній або «перформанс»-тривозі	Вивчається профілактичне застосування для запобігання панічним атакам і постстресовим реакціям
Дарігебат (Darigabat, CVL-865)	Селективний позитивний алостеричний модулятор GABA _A -рецепторів із переважною дією на α_2 / α_3 -субодиниці	Має анксиолітичну активність із меншим ризиком седації, когнітивного зниження та залежності порівняно з бензодіазепінами	Перебуває на стадії клінічних досліджень II фази (2023–2024 рр.); перспективний представник нового класу небензодіазепінових анксиолітиків

Особливий інтерес викликають нові та специфічні фармакологічні рішення, здатні забезпечити високу ефективність лікування за умови зниженого ризику побічних реакцій.

Одним із таких засобів є етифоксин – небензодіазепіновий анксиолітик із подвійним механізмом дії. Він позитивно модулює GABA-рецептори та активує TSPO (транслокаторний білок зовнішньої мембрани мітохондрій), не спричиняючи типових для бензодіазепінів побічних ефектів, таких як седація, когнітивне зниження чи розвиток залежності [20–22].

Його дейтерований аналог GRX-917 характеризується подовженим періодом напіввиведення, що потенційно підвищує зручність та стабільність фармакотерапії [23–24]. У доклінічних і клінічних дослідженнях підтверджено анксиолітичну та антидепресивну дію етифоксину, а також його сприятливий профіль безпеки [25–27].

Іншим прикладом сучасних альтернативних підходів є препарат силексан – стандартизований лікарський засіб на основі олії лаванди (80 мг), який у клінічних дослідженнях продемонстрував

порівняну ефективність з лоразепамом (0,5 мг) та пароксетином (20 мг) у лікуванні легких і помірних форм тривожних розладів, водночас характеризувався кращою переносимістю [28–29].

Такі дані вказують на можливість використання фітотерапевтичних засобів як допоміжних або альтернативних варіантів лікування, особливо в умовах, коли класичні психофармакологічні ЛЗ є недоступними або пов'язані з підвищеним ризиком небажаних ефектів.

Мінімізація ризиків психофармакотерапії потребує дотримання основних принципів раціонального призначення ліків. Лікування доцільно розпочинати з мінімальних ефективних доз із поступовою титрацією до терапевтичного рівня під контролем клінічного стану пацієнта.

У випадках поліфармакотерапії бажано проводити терапевтичний лікарський моніторинг концентрацій ліків у плазмі крові. Перед будь-якою зміною схеми лікування – додаванням нового лікарського засобу, корекцією дози або скасуванням попереднього – необхідно провести фармакологічний аудит [18; 19; 30].

Таблиця 2

Лікарські засоби для фармакотерапії хронічної тривоги

Група ЛЗ	Механізм дії	Клінічні особливості	Нові тенденції
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС) есциталопрам, сертралін, пароксетин, флуоксетин	Інгібування зворотного захоплення серотоніну через блокаду SERT-транспортера	ЛЗ першої лінії при генералізованому тривожному розладі (GAD); ефективні при супутній депресії; добре переносяться при тривалому застосуванні	Персоналізований підбір дозування на основі фармакогенетичних профілів (CYP2C19, CYP2D6); вивчення оптимальної тривалості підтримувальної терапії
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) дулоксетин, венлафаксин, десвенлафаксин	Інгібування зворотного захоплення серотоніну (SERT) та норадреналіну (NET)	Ефективні при хронічній тривозі, коморбідному больовому синдромі та соматичних проявах	Розширення показань при фіброміалгії, соматоформних і хронічних больових розладах; оцінка довготривалого профілю безпеки
Прегабалін	Зв'язування з $\alpha_2\delta$ – субодиницею потенціал-залежних кальцієвих каналів → зменшення вивільнення глутамату, норадреналіну та субстанції Р	Висока ефективність при соматизованій і генералізованій тривозі; добра переносимість при тривалому лікуванні	Використання як монотерапії або ад'ювантної терапії при резистентних формах тривоги; розроблення пролонгованих форм
Мультимодальний анти-депресант вортіоксетин	Агоніст 5-HT _{1A} , частковий агоніст 5-HT _{1B} , антагоніст 5-HT ₃ , 5-HT ₇ , 5-HT _{1D} ; інгібітор зворотного захоплення серотоніну	Поліпшує когнітивні функції, емоційну регуляцію та соціальне функціонування; має сприятливий профіль безпеки	Дослідження комбінованого застосування з іншими антидепресантами; оцінка впливу на когнітивні порушення при тривожних розладах
Агоністи мелатонінових рецепторів / антагоністи серотонінових рецепторів агомелатин	Агоніст MT ₁ /MT ₂ -мелатонінових рецепторів; антагоніст 5-HT _{2C} -рецепторів	Нормалізує циркадні ритми, покращує сон і настрій; не спричиняє сексуальних дисфункцій	Рекомендований при поєднанні тривоги з порушеннями сну; потребує контролю функції печінки під час лікування
Нейростероїди зуранілон, PRAX-114	Позитивна алостерична модуляція GABA-рецепторів	Перспективні для тривалої терапії генералізованої тривоги; сприятливий профіль безпеки та низький ризик залежності	Клінічні випробування при GAD і депресії; розроблення стабільних пероральних форм із пролонгованою дією
Етифоксин	Активация TSPO → стимуляція біосинтезу ендогенних нейростероїдів → позитивна алостерична модуляція GABA-рецепторів	Анксиолітична дія без розвитку толерантності чи залежності; добра переносимість при тривалому застосуванні	Дослідження структурно модифікованих аналогів (наприклад, GRX-917) з пролонгованим ефектом; потенційне застосування при хронічній тривозі
Небензодіазепінові анксиолітики фабомотизол	Модуляція σ_1 -рецепторів та опосередкована взаємодія з GABA-ергічною системою	Помірна анксиолітична дія без розвитку залежності; гарна переносимість при тривалому лікуванні	Розширення доказової бази; стандартизація як безрецептурного засобу з низьким ризиком побічних ефектів

Важливою складовою частиною безпечного лікування залишається освітня робота з пацієнтами, спрямована на підвищення обізнаності щодо ризиків взаємодій та неприпустимості самостійного комбінування лікарських засобів.

З практичного погляду обґрунтованим є використання пролонгованих лікарських форм, які забезпечують стабільні концентрації діючої речовини в плазмі крові, покращують прихильність до терапії та зменшують ризик коливань ефекту [31].

Останніми роками особливого значення набувають сучасні технології – фармакогенетика, цифрові

біомаркери та алгоритми штучного інтелекту. Фармакогенетичне тестування (визначення поліморфізмів CYP2D6, CYP2C19 тощо) довело практичну цінність у виборі антидепресантів, корекції дозування та зменшенні ризику побічних ефектів [32–33]. Сучасні дослідження свідчать, що інтеграція фармакогенетики з клінічними параметрами у поєднанні з методами машинного навчання підвищує точність прогнозування терапевтичної відповіді [15; 16; 32–34].

Не менш перспективним напрямом у менеджменті тривожних розладів є розвиток MedTech-технологій. Цифрові біомаркери – показники

Таблиця 3

Ключові взаємодії та ризики лікарських засобів

Комбінація / ситуація	Тип взаємодії	Механізм потенційного ризику	Практичні рекомендації
SSRIs / SNRIs + триптани, опіоїди (особливо трамадол, фентаніл), літій	Фармакодинамічна	Надмірна серотонінергічна активність → ризик розвитку серотонінового синдрому (гіпертермія, тремор, сплутаність свідомості, гіперрефлексія, міоклонус)	Уникати комбінацій; за клінічної необхідності – застосовувати мінімальні ефективні дози, забезпечити моніторинг стану ЦНС, температури тіла та вегетативних симптомів
Бензодіазепіни + опіоїди / алкоголь / інші седативні засоби	Фармакодинамічна	Сумарна депресія ЦНС → ризик пригнічення дихання, гіпоксії, летальних наслідків	Уникати одночасного призначення; за необхідності – використовувати мінімально ефективні дози, поступову титрацію з подальшим зниженням; забезпечити моніторинг дихання, сатурації та рівня свідомості
SNRIs (венлафаксин, дулоксетин) + антигіпертензивні засоби	Фармакодинамічна	Підвищення рівня норадреналіну → симпатична активація, ризик артеріальної гіпертензії, тахікардії, ортостатичних коливань тиску	Регулярний контроль артеріального тиску та частоти серцевих скорочень; за потреби – корекція антигіпертензивної терапії
Протиепілептичні, антикоагулянтні або антитромботичні засоби + психотропні ЛЗ	Фармакокінетична / змішана	Взаємодія через систему CYP450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9) → зміни метаболізму, посилення або ослаблення ефекту; підвищений ризик кровотеч і токсичності	Проведення фармакологічного аудиту; корекція дозування; регулярний лабораторний моніторинг (печінкові проби, коагулограма, концентрація ЛЗ у плазмі)
Нові або дослідні ЛЗ (нейростероїди, GABA-модулятори, TSPO-агоністи)	Невизначений / потенційно змішаний	Невивчений профіль метаболізму та взаємодій; можливі непередбачувані фармакокінетичні або токсикологічні ефекти	Застосовувати виключно в межах клінічних досліджень під контролем фармаконагляду, етичних комітетів і лабораторного моніторингу

частоти серцевих скорочень, варіабельності серцевого ритму, електродермальної активності, рухової активності та параметрів сну, отримані з носимих пристроїв і сенсорів, дозволяють відстежувати динаміку психоемоційного стану в реальному часі. Водночас їх застосування у психіатрії потребує подальшої валідації та точнішої кореляції з патофізіологією тривожних розладів [35].

Алгоритми штучного інтелекту, інтегруючи клінічні, генетичні та цифрові дані, відкривають нові можливості для стратифікації підтипів психічних розладів і персоналізації фармакотерапії [34].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Фармакотерапія гострих і хронічних тривожних розладів у період воєнних дій вимагає комплексного, інтегративного підходу, що виходить за межі стандартних клінічних протоколів. Оптимальна стратегія має поєднувати класичні анксиолітичні засоби з інноваційними фармакологічними підходами, зокрема глутаматергічними (антагоністи NMDA-рецепторів) та нейростероїдними модуляторами GABA-рецепторів із урахуванням індивідуальних фармакогенетичних особливостей та змін фармакокінетики і фармакодинаміки під впливом стресу.

Особливого значення набуває інтеграція цифрових технологій, систем моніторингу та алгоритмів штучного інтелекту, що дозволяє оцінювати ефективність і безпеку лікування у режимі реального часу. Це сприяє підвищенню швидкодії, гнучкості і стійкості терапії, що є критично важливим як у період бойових дій, так і під час післявоєнної реабілітації.

Перспективи подальших досліджень полягають у верифікації нових фармакологічних мішеней, розробці персоналізованих протоколів лікування на основі фармакогеномічного профілю, а також у вивченні впливу хронічного стресу на метаболізм і ефективність психотропних ЛЗ. Важливими напрямками залишаються створення та впровадження цифрових біомаркерів, розвиток телемедицини рішень для безперервного моніторингу стану пацієнтів і оцінка довготривалих наслідків застосування швидкодіючих анксиолітиків.

Подальший прогрес у цій сфері передбачає інтеграцію фармакологічних, психотерапевтичних і соціально-реабілітаційних підходів у єдину мультидисциплінарну систему допомоги, здатну забезпечити ефективне відновлення психічного здоров'я населення в умовах екстремального стресу та посттравматичних наслідків війни.

Конфлікт інтересів: відсутній.

PHARMACOTHERAPY OF ANXIETY DISORDERS: FROM PATHOGENESIS TO PERSONALIZED TREATMENT

Kh. I. Mocherniuk, O. M. Oleshchuk, Ya. I. Ivankiv

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine
kurylokh@tdmu.edu.ua

The aim of the work is to summarize contemporary evidence-based approaches to the pharmacotherapy of acute and chronic anxiety under wartime, considering pathophysiological mechanisms, pharmacological characteristics, and potential drug interactions.

Materials and Methods. An analytical review of contemporary clinical guidelines and standards (NICE, APA, CANMAT, and the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, 2021–2023) was conducted along with systematic reviews, meta-analyses, and publications indexed in PubMed, Scopus, and Web of Science over the past decade.

Results and Discussion. The pathogenesis of anxiety disorders in the context of chronic stress involves dysregulation of serotonergic, noradrenergic, and GABAergic neurotransmission, hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroinflammation, and epigenetic modifications. The main pharmacotherapeutic agents include SSRIs, SNRIs, benzodiazepines, pregabalin, and β -adrenergic blockers. Promising directions include the use of multimodal antidepressants (vortioxetine, agomelatine), neurosteroids (zuranolone, PRAX-114), and modulators of the GABA_A- and TSPO-systems (etifoxine, GRX-917). Among alternative treatments, Silexan – a standardized lavender oil preparation – has demonstrated efficacy in mild and moderate anxiety with excellent tolerability. Key principles of safe pharmacotherapy include gradual dose titration, pharmacological audit, monitoring of potential interactions, and pharmacogenetic testing.

Conclusions. Optimization of anxiety treatment in wartime requires a personalized, multidisciplinary approach that combines classical and innovative pharmacological strategies. Further research should focus on novel neurobiological targets (NMDA, GABA_A, and TSPO systems) and the integration of digital biomarkers, pharmacogenetics, and artificial intelligence algorithms to monitor therapeutic efficacy and safety. Such an approach ensures rapid, safe, and sustained clinical effects, adaptable to wartime and post-war rehabilitation settings.

Keywords: anxiety disorders, war, stress, pharmacotherapy, SSRIs, SNRIs, etifoxine, neurosteroids, pharmacogenetics, personalized psychiatry, pharmacokinetics.

Перелік бібліографічних посилань

1. Юр'єва Л., Вишніченко С., Шорніков А. Аналіз феноменів тривоги та депресії у перші тижні війни: гендерно – вікові аспекти. *Psycho – Social Perspective*. 2022. Т. 7, № 1. e0701351.
2. Огоренко В., Шорніков А. Вплив тривоги і депресії на психічний стан здобувачів медичної освіти під час воєнного стану. *Psycho – Social Perspective*. 2023. Т. 8, № 4.
3. Зеленська К. О. Особливості тривоги в сучасному світі. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2021. № 90(3). С. 45–49.
4. World Health Organization. *Mental health in emergencies*. Geneva: WHO, 2019.
5. *The mental health toll of the Russian – Ukrainian war across 11 countries*. *Psychiatry Research*. 2024. Vol. 342. Article 116248. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.116248.
6. *Six months into the war: a first – wave study of stress, anxiety and depression among people in Ukraine*. *Frontiers in Psychiatry*. 2023. Vol. 14. Article 1190465. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1190465.
7. Sareen J. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population – based longitudinal study of adults. *Archives of General Psychiatry*. 2005. Vol. 62, No. 11. P. 1249–1257.
8. National Institute for Health and Care Excellence. *Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management (CG113)*. London: NICE, 2011 (updated).
9. American Psychological Association. *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Adults*. Washington (DC): APA, 2017.
10. Charney D. S., Nestler E. J. (eds.). *Neurobiology of Mental Illness*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2018. 1024 p.
11. *Efficacy of ketamine in reducing symptoms of posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial* / A. Feder et al. *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71, No. 6. P. 681–688.
12. Wilkinson S. T., Sanacora G. Effectiveness of ketamine for the treatment of post – traumatic stress disorder: a systematic review and meta – analysis. *CNS Drugs*. 2022. Vol. 36, No. 8. P. 779–792. DOI: 10.1007/s40263-022-00964-5.
13. Coyle C. M., Laws K. R. Ketamine for the treatment of psychiatric disorders: a systematic review and meta – analysis. *CNS Spectrums*. 2023. Vol. 28, No. 3. P. 293–304. DOI: 10.1017/S1092852922000482.
14. Nestler E. J., Hyman S. E., Malenka R. C. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. 4th ed. New York: McGraw – Hill, 2020. 672 p.
15. Evidence – based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder / D. S. Baldwin et al. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011. Vol. 14, No. 5. P. 697–710. DOI: 10.1017/S1461145710001434.
16. Ketamine and esketamine for treatment – resistant depression: a critical review / R. S. McIntyre et al. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2021. Vol. 11. P. 1–17. DOI: 10.1177/20451253211015838.
17. Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA – A receptor modulation and beyond / C. F. Zorumskiet al. *Neurobiology of Stress*. 2019. Vol. 12. Article 100215. DOI: 10.1016/j.ynstr.2019.100215.

18. Miller A. H., Raison C. L. The role of inflammation in depression and anxiety: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*. 2016. Vol. 16, No. 1. P. 22–34. DOI: 10.1038/nri.2015.5.
19. Assessment of potential drug – drug interactions of psycholeptics and antidepressants in outpatient settings / I. Marović et al. *Pharmacy*. 2024. Vol. 12, No. 6. Article 174. DOI: 10.3390/pharmacy12060174.
20. The translocator protein 18 kDa ligand etifoxine in the treatment of depressive disorders: a randomized, placebo – controlled proof-of-concept study protocol / L. M. Brunner et al. *Trials*. 2024. Vol. 25. Article 81. DOI: 10.1186/s13063-024-08120-x.
21. The translocator protein 18 kDa (TSPO) ligand etifoxine in an animal model of anxiety: line – and sex – dependent effects / L. Fischer et al. *Neuropharmacology*. 2025. Vol. 266. Article 110282. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.110282.
22. European Medicines Agency (EMA). *Etifoxine – containing medicinal products*. London: EMA, 2022.
23. GABA Therapeutics. *GRX – 917 (deuterated etifoxine) phase 1 trial results*. BioSpace, 2022.
24. Pharmaceutical – Technology. *Deuterated etifoxine development for social anxiety disorder*. 2024.
25. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerability of etifoxine in a double – blind controlled study versus lorazepam / D. Servant et al. *Human Psychopharmacology*. 1998. Vol. 13, No. 3. P. 191–198. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1077(199804)13:3<191::AID-HUP963>3.0.CO;2-Z.
26. Nguyen T., Thomas J. L., Strawn J. R. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019. Vol. 15. P. 1727–1736. DOI: 10.2147/NDT.S206378.
27. Etifoxine is non – inferior to clonazepam for the treatment of anxiety symptoms: a randomized non – inferiority trial / B. Vicente et al. *Psychopharmacology*. 2020. Vol. 237, No. 1. P. 319–329. DOI: 10.1007/s00213-020-05617-6.
28. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder: a randomized, double – blind comparison to paroxetine / S. Kasper et al. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014. Vol. 17, No. 6. P. 859–869. DOI: 10.1017/S1461145714000017.
29. Woelk H., Schläpke S. A multi – center, double – blind, randomized study of Silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*. 2010. Vol. 17, No. 2. P. 94–99. DOI: 10.1016/j.phymed.2009.10.006.
30. Drug – drug interactions of selective serotonin reuptake inhibitors: a pharmacovigilance study / C. M. Dobrea et al. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17, No. 10. Article 1278. DOI: 10.3390/ph17101278.
31. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs: a systematic review and network meta – analysis / A. Cipriani et al. *The Lancet*. 2018. Vol. 391, No. 10128. P. 1357–1366. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
32. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of SSRIs. / J. K. Hicks et al. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015. Vol. 98, No. 2. P. 127–134. DOI: 10.1002/cpt.147.
33. Fabbri C., Zohar J., Serretti A. Pharmacogenetic tests to guide drug treatment in depression: comparison of the available testing kits and clinical trials. *CNS Drugs*. 2021. Vol. 35, No. 5. P. 527–543. DOI: 10.1007/s40263-021-00825-4.
34. Iniesta R., Stahl D., McGuffin P. Machine learning, statistical learning and the future of biological research in psychiatry. *Psychological Medicine*. 2016. Vol. 46, No. 12. P. 2455–2465. DOI: 10.1017/S0033291716001367.
35. Correlations between objective behavioral features collected from mobile and wearable devices and depressive mood symptoms in patients with affective disorders: systematic review / D. A. Rohani et al. *JMIR mHealth and uHealth*. 2018. Vol. 6, No. 8. e165. DOI: 10.2196/mhealth.9691.

References

1. Yurieva L., Vyshnichenko S., Shornikov A. Analysis of anxiety and depression phenomena in the first weeks of war: gender – age aspects. *Psycho-Social Perspective*. 2022;7(1):e0701351. Available from: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/351>.
2. Ogorenko V., Shornikov A. The impact of anxiety and depression on the mental state of medical students during martial law. *Psycho-Social Perspective* [Internet]. 2023;8(4). Available from: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/453>.
3. Zelenska KO. Features of anxiety in the modern world. *Experimental and Clinical Medicine*. 2021;90(3):45–9.
4. World Health Organization. *Mental health in emergencies*. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-in-emergencies>.
5. The mental health toll of the Russian-Ukrainian war across 11 countries. *Psychiatry Res*. 2024;342:116248. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.116248.
6. Six months into the war: a first-wave study of stress, anxiety and depression among people in Ukraine. *Front Psychiatry*. 2023;14:1190465. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1190465.
7. Sareen J. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population – based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(11):1249–57.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management (CG113)*. London: NICE; 2011. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113>.
9. American Psychological Association. *Clinical practice guideline for the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD) in adults*. Washington (DC): American Psychological Association; 2017. Available from: <https://www.apa.org/ptsd-guideline>.
10. Charney DS, Nestler EJ, editors. *Neurobiology of mental illness*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2018. 1024 p.
11. Feder A., Parides MK, Murrough JW, et al. Efficacy of ketamine in reducing symptoms of posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):681–8. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.62.
12. Wilkinson ST, Sanacora G. Effectiveness of ketamine for the treatment of post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2022;36(8):779–92. DOI:10.1007/s40263-022-00964-5.
13. Coyle CM, Laws KR. Ketamine for the treatment of psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *CNS Spectr*. 2023;28(3):293–304. DOI: 10.1017/S1092852922000482.

14. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience. 4th ed. New York: McGraw – Hill; 2020. 672 p.
15. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(5):697–710. DOI: 10.1017/S1461145710001434.
16. McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y, et al. Ketamine and esketamine for treatment – resistant depression: a critical review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021;11:1–17. DOI: 10.1177/20451253211015838.
17. Zorumski CF, Paul SM, Covey DF, Mennerick S. Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA – A receptor modulation and beyond. *Neurobiol Stress*. 2019;12:100215. DOI: 10.1016/j.ynstr.2019.100215.
18. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression and anxiety: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22–34. DOI: 10.1038/nri.2015.5.
19. Marović I, Marinović I, Bačić Vra V, Samardžić I. Assessment of potential drug-drug interactions of psycholeptics and antidepressants in outpatient settings. *Pharmacy*. 2024;12(6):174. DOI: 10.3390/pharmacy12060174.
20. Brunner LM, Riebel M, Wein S, et al. The translocator protein 18 kDa ligand etifoxine in the treatment of depressive disorders: a randomized, placebo- controlled proof-of-concept study protocol. *Trials*. 2024;25:81. DOI: 10.1186/s13063-024-08120-x.
21. Fischer L, Paschke B, Gareis F, et al. The translocator protein 18 kDa (TSPO) ligand etifoxine in an animal model of anxiety: line- and sex-dependent effects. *Neuropharmacology*. 2025;266:110282. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.110282.
22. European Medicines Agency (EMA). Etifoxine-containing medicinal products [Internet]. London: European Medicines Agency; 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/etifoxine-containing-medicinal-products>.
23. GABA Therapeutics. GRX-917 (deuterated etifoxine) phase 1 trial results [Internet]. BioSpace; 2022. Available from: <https://www.biospace.com/>.
24. Pharmaceutical-Technology. Deuterated etifoxine development for social anxiety disorder. 2024. Available from: <https://www.pharmaceutical-technology.com/data-insights/deuterated-etifoxine-emerging-drugs/>.
25. Servant D, Graziani PL, Moyse D, Parquet PJ. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerability of etifoxine in a double-blind controlled study versus lorazepam. *Hum Psychopharmacol*. 1998;13(3):191–8. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1077(199804)13:3<191::AID-HUP963>3.0.CO;2-Z.
26. Nguyen T, Thomas JL, Strawn JR. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1727–36. DOI: 10.2147/NDT.S206378.
27. Vicente B, Llanos O, Jiménez JP, et al. Etifoxine is non-inferior to clonazepam for the treatment of anxiety symptoms: a randomized non-inferiority trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(1):319–29. DOI: 10.1007/s00213-020-05617-6.
28. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind comparison to paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(6):859–69. DOI: 10.1017/S1461145714000017.
29. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomized study of Silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*. 2010;17(2):94–9. DOI: 10.1016/j.phymed.2009.10.006.
30. Dobrea CM, Frum A, Butuca A, Morgovan C, Stoicescu L, et al. Drug-drug interactions of selective serotonin reuptake inhibitors: a pharmacovigilance study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(10):1278. DOI: 10.3390/ph17101278.
31. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
32. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of SSRIs. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127–34. DOI: 10.1002/cpt.147.
33. Fabbri C, Zohar J, Serretti A. Pharmacogenetic tests to guide drug treatment in depression: comparison of the available testing kits and clinical trials. *CNS Drugs*. 2021;35(5):527–43. DOI: 10.1007/s40263-021-00825-4.
34. Iniesta R, Stahl D, McGuffin P. Machine learning, statistical learning and the future of biological research in psychiatry. *Psychol Med*. 2016;46(12):2455–65. DOI: 10.1017/S0033291716001367.
35. Rohani DA, Faurholt-Jepsen M, Kessing LV, Bardram JE. Correlations between objective behavioral features collected from mobile and wearable devices and depressive mood symptoms in patients with affective disorders: systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018;6(8):e165. DOI: 10.2196/mhealth.9691.

Відомості про авторів

Мочернюк Х. І. – канд. біол. наук, доцент, кафедра фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: kurylokh@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7799-0618>

Олещук О. М. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: oleshchuk@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1491-1935>

Іванків Я. І. – канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: ivankivyai@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2717-9843>

Information about the authors

Mocherniuk Kh. I. – PhD (Biology), Associate Professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine. E-mail: kurylokh@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7799-0618>

Oleshchuk O. M. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine. E-mail: oleshchuk@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1491-1935>

Ivankiv Ya. I. – PhD (Medicine), Associate Professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine. E-mail: ivankivyai@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2717-9843>