

Щербакова И.В.¹, Крылатых В.Ю.², Барденштейн Л.М.¹
ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ:
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

¹ФБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва;
²Центр Ментального Здоровья "Альянс", 117437, г. Москва

♦ Статья представляет собой обзор современной литературы, посвященной фармакологическим способам лечения тревожных расстройств (ТР). Авторы анализируют анксиолитический потенциал психотропных средств, используемых в клинической практике, с учетом их рецепторного профиля, терапевтических свойств и побочных эффектов. Обобщают материалы отечественных и зарубежных исследований применения анксиолитиков, антиконвульсантов, антагонистов норадреналиновых рецепторов, атипичных антипсихотиков, антидепрессантов в качестве монотерапии изолированных ТР. Приводят данные о преимуществах и недостатках отдельных фармакологических групп, их дифференцированной эффективности при различных нозологических формах ТР. Более подробно, в сравнительном аспекте, оценивают результаты и перспективы изучения терапевтического действия современных антидепрессантов двойного действия. Приводят заключение о месте и роли рассмотренных фармакологических классов препаратов в лечении ТР.

Ключевые слова: обзор; тревожные расстройства; терапия; эффективность; транквилизаторы; антидепрессанты.

Для цитирования: Щербакова И.В., Крылатых В.Ю., Барденштейн Л.М. Психотерапия тревожных расстройств: современный взгляд на проблему. *Российский медицинский журнал*, 2017; 23 (2): 107—112.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-107-112>

Для корреспонденции: Барденштейн Леонид Михайлович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии ФБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова", 127437, Москва, E-mail: barden@mail.ru

Shcherbakova I.V.¹, Krylatykh V.Yu.², Bardenshteyn L.M.¹

THE PSYCHO-PHARMACOTHERAPY OF ANXIETY DISORDERS: PROBLEM ACTUAL VIEW

¹The A.E. Evdokimov Moscow state medical stomatological university, 127473, Moscow, Russian Federation;
²The center of mental health «Alyans», 117437, Moscow, Russian Federation

♦ The article presents review of modern publications related to pharmacological modes of treatment of anxiety disorders. The analysis is applied to anxiolytic potential of psychotropic medications implemented in clinical practice considering their receptor profile, therapeutic characteristics and side effects. The national and foreign materials are summarized concerning application of anxiolytics, anti-convulsants, antagonists of noradrenalin receptors, atypical anti-psychotics, anti-depressants in the capacity of monotherapy of isolated anxiety disorders. The data is presented concerning advantages and shortcomings of particular pharmacological groups, their differentiated efficacy under various nosologic forms of anxiety disorders. More minutely and comparatively the results and perspectives of exploration of therapeutic effect of modern antidepressants of double effect are examined much more minutely and comparatively. The conclusion about place and role of considered pharmacological classes of medications in treatment of anxiety disorders are presented.

Keywords: review; anxiety disorders; therapy; efficacy; tranquilizer; antidepressant.

For citation: Shcherbakova I.V., Krylatykh V.Yu., Bardenshteyn L.M. The psycho-pharmacotherapy of anxiety disorders: problem actual view. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 23(2): 107—112 (In Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-107-112>

For correspondence: Leonid M. Bardenshteyn, doctor of medical sciences, professor, head of the chair of psychiatry and narcology the A.E. Evdokimov Moscow state medical stomatological university, 127473, Moscow, Russian Federation,
E-mail: barden@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.09.16
Accepted 25.10.16

Тревожные расстройства (ТР) занимают второе место (14%) в структуре психической заболеваемости после аффективной патологии [1, 2] и ассоциируются с высокой коморбидностью депрессии, аддикциями, риском суицидального поведения [3—5]. ТР относятся к категории пограничных психических нарушений и рассматривают в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) в рубрике "Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства". Несмотря на четко разработанные диагностические критерии ТР и развитие психофармакологических стратегий, потребность в лечении ТР существенно не удовлетворена во всем мире [5]. В настоящем обзоре рассмотрены различные фармакологические группы препаратов, используе-

мые в лечении наиболее распространенных ТР, с анализом их терапевтического действия.

В связи с научными доказательствами участия гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в патогенезе ТР самыми популярными средствами лечения оказываются бензодиазепиновые транквилизаторы (БДТ) [6]. БДТ влияют на различные подтипы рецепторов ГАМК коры, мозжечка, базальных ганглиев, лимбической системы, обеспечивая анксиолитический, седативный, анти-обсессивный, снотворный, вегетостабилизирующий, противосудорожный и миорелаксирующий эффекты [6, 8, 9]. Высокая эффективность БДТ при тревожных и тревожно-фобических расстройствах, вегетативных пароксизмах симпатико-адреналового типа подтверж-

дена рядом исследований. Например, по совокупным данным десятков клинических испытаний, эффективность монотерапии феназепамом составляет около 60% [7], альпразолам — 50—90% [8]. Атипичные БДТ, такие как клоназепам, альпразолам, обладают более высоким аффинитетом к бензодиазепиновым рецепторам, чем типичные (диазепам, феназепам, клоразепат), имеют быстрое начало действия, эффективны в отношении широкого круга тревожных симптомов, что делает их предпочтительными для использования [9]. В то же время применение БДТ связано с так называемой поведенческой токсичностью, которая выражается в замедлении реакции, заторможенности, слабости, ухудшении концентрации внимания, нарушении координации, индуцированной амнезии, сонливости, явлений anterograde амнезии, в особенности у пожилых пациентов [6]. Резкий обрыв приема БДТ может вызвать синдром рикошета, особенно после отмены препаратов с коротким и средним периодом полувыведения (лоразепам, альпразолам) [9].

Длительная монотерапия БДТ при ТР нежелательна также из-за риска формирования зависимости и привыкания. Собственно абстинентный синдром сопровождается психопатологическими и соматоневрологическими нарушениями, требующими альтернативного лечения [9]. При этом первоначальные тревожные симптомы возвращаются в еще более тяжелом варианте и обнаруживают резистентность к БДТ [10]. Все вышеперечисленные причины привели на практике к сокращению до минимума сроков лечения и суточных доз БДТ.

В качестве альтернативы исследовали транквилизаторы иных химических групп. Наибольшее распространение получил препарат гидроксизин, производное дифенилметана, с антагонистической активностью в отношении центральных М-холино- и Н1-гистаминовых рецепторов. Результаты анализа пяти исследований, объединивших в общей сложности 884 пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР), выявили несомненные его противотревожные и гипногенные свойства [11].

Другой анксиолитик небензодиазепиновой структуры — буспирон — относится к азапиронам, действует как агонист серотониновых и антагонист дофаминовых рецепторов, не имеет нежелательных миорелаксирующего или аддитивного потенциала [12]. В сравнительных исследованиях буспирон показал сопоставимую с БДТ эффективность в лечении ТР: препарат в средней дозе — 27 мг/сут оказывал эквивалентный клоразепату (средняя доза — 33 мг/сут) противотревожный эффект. Однако в отличие от быстрого анксиолитического действия БДТ (например, альпразолама) терапевтический ответ буспирона развивается постепенно, в течение месяца. В связи с отсроченным эффектом буспирон рекомендуют использовать в комплексном лечении панического расстройства (ПР), социальной фобии (СФ) и ГТР только как вспомогательное противотревожное средство [13]. И буспирон, и гидроксизин обычно присоединяют к недостаточно эффективной терапии антидепрессантами или при замене БДТ [12].

Результатом новых фармакологических стратегий стали попытки применения антиконвульсантов — препаратов селективного повышения ГАМКергического торможения — прегабалина, габапентина и тиагабина, обладающих анксиолитическими и противосудорожными свойствами. Наиболее значимый терапевтический

эффект выявлен у прегабалина. Результаты 8 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний ($n = 2942$) показали высокую эффективность препарата в суточных дозировках от 200 до 600 мг. При этом прегабалин не уступал БДТ по скорости наступления анксиолитического действия: уже к концу 1-й недели терапии более половины пациентов отмечали 30% редукцию симптомов "тревожности, беспокойства, напряженности". Кроме того, прегабалин оказался более действенным в отношении соматической тревоги и лучше переносимым, чем препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [14]. Испытания габапентина в качестве монотерапии у больных с ПР и СФ также подтвердили анксиолитический потенциал препарата, заметный тем сильнее, чем выше исходные психометрические оценки тревоги (методика Panic and Agoraphobia Scale) [15]. Чаше габапентин применяют для купирования коморбидной тревожной симптоматики при эндогенных психотических и аффективных расстройствах. Дополнительное назначение к традиционным схемам лечения габапентина в дозе 200—1800 мг/сут длительным курсом (12 мес) приводило к значимой редукции панических атак, генерализованной тревоги, нарушений сна [16]. Что касается тиагабина, то три рандомизированных плацебо-контролируемых 10-недельных исследований не нашли убедительных свидетельств его анксиолитического действия [17].

В качестве противотревожных средств применяют и антагонисты норадреналиновых рецепторов. Эффект этих препаратов обусловлен ослаблением преимущественно соматической тревоги. Например, пропранолол и атенолол успешно купируют учащенное сердцебиение, тремор рук и дрожь в голосе, но интактны в отношении эмоциональных или когнитивных проявлений ТР. Результаты метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований показали сравнимую с БЗД эффективность пропранолола в лечении ПР, СФ, агорафобии, специфической фобии, посттравматического стрессового расстройства [18].

Доказательства ключевой роли норадренергической и серотонинергической дисфункции в формировании тревоги привели к расширению возможностей лечения ТР с помощью антидепрессивных средств. Терапевтическое влияние антидепрессантов по сути сводится к изменению концентрации и длительности жизни норадреналина, серотонина. Подобный эффект обеспечивает коррекцию нарушенного баланса нейромедиаторных систем, вовлеченных в развитие ТР.

Одними из первых для терапии ТР начали использовать ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) и трициклические антидепрессанты (ТЦА).

ИМАО снижают деградацию интранейрональных моноаминов, включая норадреналин и серотонин в синаптической щели, что обуславливает их анксиолитический эффект [19]. Имеются данные о положительном опыте применения фенелзина при СФ, ПР. Назначенный в дозе до 60 мг/сут, препарат существенно ослаблял страх, явления социального избегания [20]. Однако сочетание ИМАО с веществами, влияющими на обмен моноаминов, может повлечь за собой непредсказуемое усиление их действия с опасными для здоровья и жизни последствиями. Поэтому существует целый список препаратов, которых следует избегать во время приема ИМАО вплоть до момента их полного выведения из организма: психостимуляторы амфетаминовой группы

и родственные им, энтактогены, средства от простуды, содержащие симпатомиметики, средства для похудения, ТЦА, СИОЗС, метаболические предшественники моноаминов: ДОПА, метилдопа, 5-гидрокситриптофан, резерпин, антигистамины, барбитураты, антихолинергические препараты, опиаты. Кроме того, внушительное количество пищевых продуктов, содержащих различные моноамины (тирамин) и их метаболические предшественники (тирозин, триптофан), должны быть исключены из диеты на время приема необратимых ИМАО и в течение 2 нед после окончания лечения — во избежание гипертонического криза (при сочетании с тирамином) и серотонинового синдрома (сочетание с триптофаном). Все это привело практически к отказу от применения необратимых неселективных ИМАО [21] и даже стало причиной разработки трансдермальных систем доставки ИМАО, позволяющих избежать ограничений в питании.

В случае обратимых ИМАО ограничения диеты и совместного применения указанных лекарственных препаратов обычно бывают менее строгими и распространяются на время, пока вещество сохраняется в организме (не более суток). Обратимый ИМАО моклобемид был хорошо изучен как терапевтический агент при ГТР, ПР и СФ. В результате его эффективность поставлена под сомнение. По данным метаанализа 234 рандомизированных контролируемых исследований терапии СФ, ГТР и ПР, препарат не превзошел плацебо [22] и признан наименее эффективным средством лечения ТР [23].

Способность ТЦА ослаблять тревожные симптомы у пациентов с депрессией стала стимулом для изучения эффективности ТЦА при ТР. Получены доказательства более высокой эффективности имипрамина в дозах 90—135 мг/сут по сравнению с плацебо и БДТ у пациентов с ГТР [24, 25]. При ПР и агорафобии наиболее эффективным также оказался имипрамин, терапевтическое же действие мапротилина и дезипрамина не отличалось от плацебо [26]. Для купирования симптомов паники, фобической тревоги, депрессии, сопровождающих ПР и агорафобию, успешно применяют и другой представитель ТЦА — кломипрамин [27]. Всего 20 контролируемых клинических испытаний признали кломипрамин эффективным средством лечения обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР). Например, в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в 21 канадском медицинском центре и включивших 520 пациентов с ОКР, получены данные о большей эффективности 10-недельного курса кломипрамина по сравнению с плацебо [28].

Наряду с положительными анксиолитическим и антидепрессивным действием способность ТЦА воздействовать на мускариновые, гистаминовые и эпинефриновые рецепторы определяет наличие целого ряда неблагоприятных побочных эффектов: кардиотоксического, холинолитического, поведенческой токсичности, риска смерти при передозировке [8, 29].

В клинической практике нередко предпринимают попытки назначения пациентам с ТР атипичных антипсихотиков в низких дозировках. Противотревожное действие оланзапина, кветиапина и рисперидона в сравнении с плацебо, БДТ, прегабалином или антидепрессантами проанализировано на основе данных 11 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных лечению ГТР (9 исследований) и СФ (2 исследования). В 7 из них изучен кветиапин, в двух — оланзапин, в

двух — рисперидон. Результатом оказалось отсутствие различий в эффективности оланзапина, рисперидона и плацебо. Более успешной стала монотерапия кветиапином при ГТР, однако эффект значительно уступал антидепрессантам [30]. Установлено, что препарат в дозе 150 мг/сут обеспечивал большую вероятность наступления клинического эффекта и ремиссии, чем при использовании плацебо при ординарных случаях ГТР [31]. Применение кветиапина в качестве интенсифицирующего терапевтического агента для устойчивых форм ГТР не было эффективным. Во всех проведенных исследованиях зарегистрированы синдром отмены и побочные эффекты в виде увеличения веса, экстрапирамидных симптомов, ограничивающих его рутинное использование.

Новые терапевтические возможности открылись с появлением антидепрессантов третьего поколения — СИОЗС. В сравнительных исследованиях ТЦА и СИОЗС при лечении ГТР, ПР, СФ, ОКР установлена их эквивалентная эффективность. СИОЗС обнаружили более хорошую переносимость и безопасность, чем ТЦА или ИМАО, даже в случае их передозировки [32].

Baldwin D., Woods R. и Taylor D. [18] произвели метаанализ двойных слепых плацебо-контролируемых исследований и систематических обзоров (всего 27), посвященных терапии ГТР. Из группы СИОЗС изучению подлежали эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин. Флуоксетин занял первое место по выраженности терапевтического ответа и становлению ремиссии (вероятность 62,9 и 60,6% соответственно), а сертралин лидировал по показателю переносимости (49,3%).

Анализ базы данных Medline, Web of Science, Web of Knowledge [34] рандомизированных исследований, посвященных лечению ГТР и охвативших 37 333 пациента, определил эсциталопрам, пароксетин и сертралин как препараты первого выбора. Проведенный позднее систематизированный обзор рандомизированных контролируемых испытаний (всего 234), позволил экспертам рекомендовать эти же антидепрессанты для лечения более широкого круга ТР: ГТР, СФ, ПР с агорафобией и без [22].

Активное использование СИОЗС при ТР раскрыло не только положительные, но и некоторые отрицательные стороны. В части случаев СИОЗС оказались неэффективными, в том числе при повторном их назначении, или частично эффективными. Кроме того, СИОЗС не лишены ряда побочных эффектов: тошнота, сексуальная дисфункция, увеличение массы тела, аномальные кровотечения, усиление тревоги и риска суицидального поведения в начале лечения, которые могут быть проблематичными для некоторых пациентов [35, 36].

В процессе поиска эффективных и безопасных противотревожных средств фокусом изучения стали антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН): венлафаксин, дулоксетин и милнаципран.

Препараты СИОЗСН имеют различия в пропорциях сродства к серотонину и норадреналину. Сродство венлафаксина к серотонину в 30 раз превышает его сродство к норадреналину, для дулоксетина свойственна 10-кратная селективность для серотонина. У милнаципрана — сбалансированное (1:1) соотношение активности для ингибирования обратного захвата двух нейромедиаторов [37].

Результаты последних рандомизированных клинических испытаний и нейробиологических исследований

подтвердили эффективность и хорошую переносимость препаратов из группы СИОЗСН у пациентов с ТР [38, 39]. Имея расширенный спектр фармакологического действия, сходный с ТЦА, СИОЗСН обладают очень малым'affинитетом к мускариновым, гистаминовым, альфа-адренергическим и холинергическим рецепторам, что делает их профиль переносимости благоприятным и относительно безопасным даже при передозировке [40]. Клиническая же эффективность антидепрессантов "двойного действия" не уступает препаратам СИОЗС [39, 41].

Среди антидепрессантов класса СИОЗСН выделяют венлафаксин. Наряду с мощным серотонинергическим и норадренергическим действием он способен оказывать влияние на дофаминергические синапсы в префронтальной коре, что может иметь определенное клиническое значение [41].

Венлафаксин продемонстрировал выраженную анксиолитическую активность в лечении различных ТР. Liebowitz M.R. и соавт. [44] в 10-недельном исследовании оценивали действие гибких доз венлафаксина ХР и плацебо у 323 пациентов, страдающих ПР с агорафобией и ПР в изолированном виде. На фоне приема венлафаксина ХР в среднесуточной дозе 125,6—194,1 мг, выявлен больший процент ответа на терапию на 4-й и 10-й неделе, более высокая скорость наступления ремиссии и уменьшение частоты панических атак относительно исходного уровня, в сравнении с плацебо. Результаты другого, аналогичного по дизайну исследования показали эффективность венлафаксина в суточных дозах 115—163 мг в виде редукции панических атак, а также положительной динамики показателей качества жизни [43].

Оценить эффективность венлафаксина при ПР по сравнению с препаратами СИОЗС позволил совокупный анализ результатов 50 исследований ($n = 5236$). В порядке возрастания эффективности линейка препаратов выглядела следующим образом: циталопрам, сертралин, пароксетин, флуоксетин и венлафаксин [44]. В настоящее время венлафаксин рассматривают в качестве средства первой линии для пациентов с ПР из-за благоприятного соотношения результативности, побочных эффектов и противорецидивного потенциала [45].

Применение венлафаксина в дозах 75—225 мг/сут оказалось эффективным в лечении больных ГТР без сопутствующей депрессии. Количество респондеров среди пациентов, получавших венлафаксин, с 6-й по 28-ю неделю терапии составило 69% против плацебо — 42—46%. Самыми частыми нежелательными явлениями были тошнота и сухость во рту [46]. Заслуживают внимания и результаты анализа 5 мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний пролонгированного венлафаксина (венлафаксин ER, Effexor XR) у взрослых пациентов с ГТР. Всего обследовано 1839 пациентов амбулаторной и стационарной сети. Показано, что венлафаксин ER одинаково эффективен, безопасен и убедительно хорошо переносим как молодыми, так и пожилыми пациентами с ГТР [47]. По данным российских ученых, противотревожное действие венлафаксина (Велаксина) наступает уже в первые дни лечения и достигает максимума через 1—1,5 мес [48]. На основании полученных результатов сделаны выводы о долгосрочной эффективности венлафаксина в лечении амбулаторных больных с ГТР [49]. В литературе имеются также данные о положительных результатах лечения венлафаксином СФ. Так, при использовании препарата (в дозах 75—225 мг/день), в

течение 12 нед 50% пациентов реагировали на лечение, против 34% — в группе плацебо [42, 50]. Значительное ослабление проявлений СФ, включая избегающее поведение, было достигнуто в результате применения венлафаксина у пациентов, которые прежде принимали СИОЗС и не дали клинический ответ на них. Исследование длилось 15 нед, при этом профиль переносимости венлафаксина был благоприятным. Частым побочным явлением были тошнота, головная боль и беспокойство, что не стало причиной отказа от лечения. Вместе с тем, по результатам метаанализа трех исследований эффективности венлафаксина, по сравнению с эсциталопрамом, флувоксамином, пароксетином и сертралином при СФ ($n = 6500$) и 15 подобных плацебо-контролируемых испытаний, существенных различий между препаратами обнаружено не было [44].

Отдельные работы свидетельствуют о положительном опыте применения венлафаксина при ОКР. В сравнительном 12-недельном слепом исследовании 26 пациентов с ОКР получали венлафаксин (225—350 мг/сут), 47 — кломипрамин (150—225 мг/сут). Оба препарата показали одинаковую эффективность, но отличались по переносимости. В группе пациентов, принимавших венлафаксин, зарегистрировано значительно меньше сообщений о побочных эффектах (61,5%), чем в группе больных, лечившихся кломипрамином (91,5%). Таким образом, при ОКР венлафаксин оказался сопоставим по эффективности с кломипрамином, но профиль его переносимости был более благоприятным [51].

Полученные данные позволяют отнести венлафаксин, как и препараты СИОЗС, к препаратам первого выбора при ТР.

Дулоксетин — другой представитель антидепрессантов из группы СИОЗСН, активно используется в клинической практике для лечения депрессий, а также ослабления нейропатической боли различного генеза, скелетно-мышечной боли и симптомов раздраженного кишечника [52]. Исследования показали, что наряду с этими симптомами дулоксетин успешно устраняет и проявления тревоги, сопровождающие основное заболевание [16].

При изолированных формах ТР дулоксетин изучен в меньшей степени, чем венлафаксин. Всего с 2001 г. в Европе проведено 5 сравнительных плацебо-контролируемых исследований эффективности дулоксетина при ГТР и 2 исследования по сравнению эффективности дулоксетина и венлафаксина [45]. Результаты всех этих испытаний показали очевидную эффективность дулоксетина против плацебо и тиагабина [53]. В 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях дулоксетин в дозе 60—120 мг/сут обнаружил идентичную клиническую эффективность, что и венлафаксин ХР в дозе 75—225 мг/сут, обеспечивая редукцию тревожной симптоматики (56 и 58%, соответственно) и сходный профиль переносимости у пациентов с ГТР [54]. В аналогичных дозах дулоксетин показал свою высокую анксиолитическую активность и в лечении ПР [45].

В литературе имеются отдельные исследования, оценивающие эффективность дулоксетина при ОКР. Положительный ответ через 12 нед терапии наблюдали у 58,3% пациентов. Побочные эффекты были довольно частыми и 40% субъектов по этой причине выбыли из исследования. Наиболее распространенными были тошнота (50% испытуемых), а затем усталость (41,2%), половая дисфункция (23,1%) и головная боль (11,1%) [52].

По данным совокупности сравнительных испытаний, дулоксетин проигрывает венлафаксину по показателям переносимости и качеству достигаемых ремиссий при ТР и не считается препаратом первого выбора [53].

Милнаципран используют преимущественно для лечения большой депрессии, и данные литературы относительно эффективности милнаципрана при ТР ограничиваются единичными сообщениями позитивного опыта применения препарата при ПР [55].

Недавно на фармакологическом рынке появился антидепрессант с принципиально иными свойствами — агомелатин, селективный агонист мелатониновых MT_1 / MT_2 и серотониновых 5-HT_{2c} рецепторов. Пока эффективность препарата оценивали только при ГТР в 3 рандомизированных контролируемых исследованиях. Все результаты свидетельствовали о превосходящем плацебо антитревожном эффекте агомелатина, в том числе у пациентов с тяжелыми проявлениями тревоги. Агомелатин показал удовлетворительную переносимость и противорецидивный потенциал при длительном применении. В сравнении с эсциталопрамом агомелатин обеспечивал сопоставимую редукцию психических и соматических симптомов тревоги, но был более эффективным в отношении инсомнических нарушений. Наиболее общими побочными явлениями были тошнота и головокружение, которые, однако, не ассоциировались с риском отмены препарата, как это наблюдается при терапии СИОЗС или СИОЗСН [56]. Полученные данные носят предварительный характер, однако уже очевидно, что агомелатин стал перспективным агентом для изучения его терапевтических и адъювантных возможностей при различных ТР.

Заключение

Таким образом, СИОЗС и СИОЗСН признаны препаратами первого выбора при лечении большинства ТР. Другие антидепрессанты, такие как ТЦА, ИМАО служат средствами второго или третьего выбора из-за нежелательных побочных эффектов. Антиконвульсанты, атипичные антипсихотики могут играть адъюнктивную роль в терапии резистентных случаев. Бензодиазепины повышают эффективность лечения ПР, ГТР.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 14—56 см. REFERENCES)

1. Аведисова А.С. Контролирование симптомов тревоги и лечение тревожно-фобических расстройств — альтернатива или нет? *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006; 8 (5): 23—8.
2. Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Алкеева-Костычева Е.К. Расстройства, возникающие при отмене бензодиазепиновых транквилизаторов. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006; 8 (5): 20—3.
3. Александровский Ю.А., Барденштейн Л.М., Аведисова А.С. *Психофармакотерапия пограничных психических расстройств*. М.: ГЭОТАР-Медицина; 2000.
4. Барденштейн Л.М. Венлафаксин (велаксин) — современный антидепрессант двойного действия. *Психиатрия*. 2005; (6): 62—5.
5. Бобров А.Е. Тревожные расстройства: их систематика, диагностика и фармакотерапия. *Российский медицинский журнал*. 2006; 14 (4): 328—32.
6. Болдуин Д. Антидепрессанты в лечении тревожных расстройств. В кн.: Краснов В.Н., ред. *Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств*. Доклад рабочей

группы CINP на основе обзора доказательных данных. М.; 2008: 123—35.

7. Вельтищев Д.Ю., Марченко А.С. Генерализованное тревожное расстройство: проблемы диагностики, прогноза, психофармакотерапии. *Современная терапия психических расстройств*. 2013; (1): 17—23.
8. Левин О.С. Применение буспилона в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (4): 83—7.
9. Монтгомери С.А. Прегабалин при лечении генерализованного тревожного расстройства (расширенный реферат). *Психические расстройства в общей медицине*. 2010; (1): 3—6.
10. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2015; (2): 24—8.
11. Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований). *Современная терапия психических расстройств*. 2016; (1): 2—16.
12. Чахавя В.О., Лесс Э.Ю., Борукаев Р.Р. Эффективность применения венлафаксина при генерализованном тревожном расстройстве. *Российский психиатрический журнал*. 2007; (2): 85—9.
13. Ястребов Д.В. Смена антидепрессивной терапии; причины и тактика. *Лечебное дело*. 2007; (3): 53—9.

REFERENCES

1. Avedisova A.S. Controlling the symptoms of anxiety and the treatment of anxiety and phobic disorders — alternative or not? *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2006; 8 (5): 23—8. (in Russian)
2. Avedisova A.S., Yastrebov D.V., Alkeeva-Kostycheva E.K. Disorders resulting from the abolition of benzodiazepine tranquilizers. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2006; 8 (5): 20—3. (in Russian)
3. Aleksandrovskiy Yu.A., Bardenshteyn L.M., Avedisova A.S. *Psychopharmacotherapy Borderline Mental Disorders [Psikhofarmakoterapiya pograniichnykh psikhicheskikh rasstroystv]*. Moscow: GEOTAR-Meditsina; 2000. (in Russian)
4. Bardenshteyn L.M. Venlafaxine (velaksin) — a modern double-acting antidepressant. *Psikhiatriya*. 2005; (6): 62—5. (in Russian)
5. Bobrov A.E. Anxiety disorders: their taxonomy, diagnosis, and pharmacotherapy. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 14 (4): 328—32. (in Russian)
6. Baldwin D. Antidepressants in the treatment of anxiety disorder. In: Krasnov V.N., ed. *Treatment with Antidepressants and Other Treatments for Depression. CINP Report of the Working Group on the Basis of the Evidence Review [Terapiya antidepressantami i drugie metody lecheniya depressivnykh rasstroystv. Doklad rabochey grupy CINP na osnove obzora dokazatel'nykh dannyykh]*. Moscow; 2008: 123—35. (in Russian)
7. Vel'tishchev D.Yu., Marchenko A.S. Generalized anxiety disorder: diagnostic issues, forecast, psychopharmacotherapy. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2013; (1): 17—23. (in Russian)
8. Levin O.S. The use of buspirone in clinical practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015; 115 (4): 83—7. (in Russian)
9. Montgomeri S.A. Pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder (extended abstract). *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine*. 2010; (1): 3—6. (in Russian)
10. Mosolov S.N., Alfimov P.V. The algorithm of biologic therapy for generalized anxiety disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2015; (2): 24—8. (in Russian)
11. Osadshiy Yu.Yu., Voblenko R.A., Archakov D.S., Tarakanova E.A. Place of benzodiazepines in the current treatment of mental disorders (for a review of research evidence). *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2016; (1): 2—16. (in Russian)
12. Chakhava V.O., Less E.Yu., Borukaev R.R. The efficacy of venlafaxine in generalized anxiety disorder. *Rossiyskiy psikiatricheskii zhurnal*. 2007; (2): 85—9. (in Russian)
13. Yastrebov D.V. Changing antidepressant therapy; causes and tactics. *Lechebnoe delo*. 2007; (3): 53—9. (in Russian)
14. Albert U., Aguglia E., Maina G., Bogetto F. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J. Clin. Psychiatry*. 2002; 63 (11): 1004.

15. Ammar G., Naja W.J., Pelissolo A. Treatment-resistant anxiety disorders: A literature review of drug therapy strategies. *Encephale*. 2015; 41 (3): 260—5. (in French)
16. Anderberg J., Bogren M., Mattisson C., Brådvik L. Long-Term Suicide Risk in Anxiety-The Lundby Study 1947—2011. *Arch. Suicide Res.* 2016; 20 (3): 463—75.
17. Andrisano C., Chiesa A., Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 28 (1): 33—45.
18. Baldwin D., Woods R., Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: d1199.
19. Baldwin D.S., Schweizer E., Xu Y., Lyndon G. Does early improvement predict endpoint response in patients with generalized anxiety disorder (GAD) treated with pregabalin or venlafaxine XR? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012; 22 (2): 137—42.
20. Bandelow B., Boerner J.R., Kasper S., Linden M., Wittchen H.U., Möller H.J. The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013; 110 (17): 300—9.
21. Bandelow B., Reitt M., Röver C., Michaelis S., Görlich Y., Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2015; 30 (4): 183—92.
22. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., Kasper S., Möller H.J., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-compulsive, Post-traumatic Stress Disorders et al. 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 (4): 248—312.
23. Blanco C., Heimberg R.G., Schneier F.R., Fresco D.M., Chen H., Turk C.L. et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010; 67 (3): 286—95.
24. Blaya C., Segnfredo A.C., Dornelles M., Torres M., Paludo A., Heldt E. et al. The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 22 (3): 153—8.
25. Griffin C.E. 3rd, Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. *Ochsner J.* 2013; 13 (2): 214—23.
26. Chouinard G. The search for new antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs. *J. Psychiatry Neurosci.* 2006; 31 (3): 168—76.
27. Conway K.P., Compton W., Stinson F.S., Grant B.F. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J. Clin. Psychiatry*. 2006; 7 (2): 247—57.
28. Coplan J.D., Aaronson C.J., Panthangi V., Kim Y. Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches. *World J. Psychiatry*. 2015; 5 (4): 366—78.
29. Davis M.L., Smits J.A., Hofmann S.G. Update on the efficacy of pharmacotherapy for social anxiety disorder: a meta-analysis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15 (16): 2281—91.
30. Dell'Osso B., Palazzo M.C., Oldani L., Altamura A.C. The noradrenergic action in antidepressant treatments: pharmacological and clinical aspects. *CNS Neurosci. Ther.* 2011; 17 (6): 723—32.
31. Depping A.M., Komossa K., Kissling W., Leucht S. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (12): CD008120.
32. Dougherty D.D., Corse A.K., Chou T., Duffy A., Arulpragasam A.R., Deckersbach T. et al. Open-label study of duloxetine for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015; 18 (2).
33. Flockhart D.A. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. *J. Clin. Psychiatry*. 2012; 73 (Suppl. 1): 17—24.
34. Freire R.C., Machado S., Arias-Carrion O., Nardi A.E. Current pharmacological interventions in panic disorder. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2014; 13 (6): 1057—65.
35. Gelenberg A.J., Lydiard R.B., Rudolph R.L., Aguiar L., Haskins J.T., Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in non-depressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 283 (23): 3082—8.
36. Gordon M., Melvin G. Selective serotonin re-uptake inhibitors — a review of the side effects in adolescents. *Aust. Fam. Physician*. 2013; 42 (9): 620—3.
37. Guaiana G., Barbui C., Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 8 (12): CD006815.
38. Huh J., Goebert D., Takeshita J., Lu B.Y., Kang M. Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Comprehensive Review of the Literature for Psychopharmacologic Alternatives to Newer Antidepressants and Benzodiazepines. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2011; 13 (2).
39. Katz I.R., Reynolds C.F., Alexopoulos G.S., Hackett D. Venlafaxine ER as a treatment for generalized anxiety disorder in older adults: pooled analysis of five randomized placebo-controlled clinical trials. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50 (1): 18—25.
40. Kjernisted K., McIntosh D. Venlafaxine extended release (XR) in the treatment of panic disorder. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2007; 3 (1): 59—69.
41. Kornstein S.G., Russell J.M., Spann M.E., Crits-Christoph P., Ball S.G. Duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Rev. Neurother.* 2009; 9 (2): 155—65.
42. LaLonde C.D., Van Lieshout R.J., Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31 (3): 326—33.
43. Levitan M.N., Papp M., Nardi A.E. Profile of agomelatine and its potential in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015; 11: 1149—55.
44. Liebowitz M.R., Mangano R.M., Bradwejn J., Asnis G., SAD Study Group. A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2005; 66 (2): 238—47.
45. Marazziti D., Carlini M., Dell'Osso L. Treatment strategies of obsessive-compulsive disorder and panic disorder/agoraphobia. *Curr. Top. Med. Chem.* 2012; 12 (4): 238—53.
46. Marchand A., Coutu M.F., Dupuis G., Fleet R., Borgeat F., Todorov C. et al. Treatment of panic disorder with agoraphobia: randomized placebo-controlled trial of four psychosocial treatments combined with imipramine or placebo. *Cogn. Behav. Ther.* 2008; 37 (3): 146—59.
47. Montgomery S.A. Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectr.* 2008; 13 (Suppl. 11): 27—33.
48. Naoi M., Riederer P., Maruyama W. Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type A MAO expression. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2016; 123 (2): 91—106.
49. Pollack M., Mangano E., Simon N.M., Zhang Y. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology*. 2007; 194 (2): 233—42.
50. Pollack M.H., Tiller J., Xie F., Trivedi M.H. Tiagabine in adult patients with generalized anxiety disorder: results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28 (3): 308—16.
51. Ravindran L.N., Stein M.B. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J. Clin. Psychiatry*. 2010; 71 (7): 839—54.
52. Scott A., Davidson A., Palmer K. Antidepressant drugs in the treatment of anxiety disorders. *Adv. Psychiatr. Treat.* 2001; 7 (4): 275—82.
53. Steenen S.A., van Wijk A.J., van der Heijden Geert JMG, van Westrhenen R., de Lange J., de Jongh A. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis. *J. Psychopharmacol.* 2016; 30 (2): 128—39.
54. Taylor D., Lenox-Smith A., Bradley A. A review of the suitability of duloxetine and venlafaxine for use in patients with depression in primary care with a focus on cardiovascular safety, suicide and mortality due to antidepressant overdose. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2013; 3 (3): 151—61.
55. Van Ameringen M., Mancini C., Patterson B., Simpson W. Pharmacotherapy for social anxiety disorder: an update. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2009; 46 (1): 53—61.
56. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J., Gustavsson A., Svensson M., Jönsson B. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011; 21 (9): 655—79.