

Актуальные тенденции в терапии тревожных расстройств

Ладыженский М.Я., Гордничев А.В., Костюкова Е.Г.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. В соответствии с методами доказательной медицины приведен обзор современных данных по терапии расстройств тревожного спектра. Кратко изложена эпидемиология и рассмотрены различные варианты медикаментозной терапии тревожных расстройств, включая применение антидепрессантов, транквилизаторов, атипичных антипсихотиков, антиконвульсантов и бета-блокаторов. Проанализированы результаты сравнительных рандомизированных контролируемых исследований эффективности этих групп препаратов при паническом расстройстве, генерализованном тревожном расстройстве, социальном тревожном расстройстве и посттравматическом стрессовом расстройстве. На основе анализа данных литературы предложены клинические рекомендации по терапии всех тревожных расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревожные расстройства, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, антидепрессанты, транквилизаторы, атипичные антипсихотики, антиконвульсанты, бета-блокаторы, бензодиазепины.

КОНТАКТ: ekostukova@gmail.com

Тревожные расстройства (ТР) наиболее распространены среди психических расстройств. Так, 30–40 % населения перенесли в жизни хотя бы один тревожный эпизод. Распространенность панического расстройства (ПР) колеблется от 1,5 до 3,5 %, социального тревожного расстройства (СТР) – от 2,4 до 13,3 %, генерализованного тревожного расстройства (ГТР) – от 4,1 до 6,6 % [6, 69, 76, 127]. Однако проблема ТР заключается не только в их высокой распространенности, но и в частой (до 75 %) коморбидности с другими психическими расстройствами, причем коморбидность в случае с ТР не ограничивается одним заболеванием. Так, коморбидность с тремя другими психическими расстройствами в случае ПР составляет 23,5 %, при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) – 23 %, посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) – 27 % [14, 93]. Несмотря на высокую распространенность ТР, только около 30 % больных активно ищут помощи. Кроме того, ТР в значительной степени окрашены этническими и культуральными особенностями, в связи с чем стандартизация их диагностики и лечения сильно затруднена. Пациенты, страдающие ТР, редко получают своевременную и адекватную медицинскую помощь. Важной проблемой является также тот факт, что пациенты часто обращаются не к психиатрам, а к врачам общей практики, которые нередко не обладают достаточной квалификацией для диагностики и терапии ТР и не воспринимают их как серьезное медицинское заболевание [11, 13]. Ситуация с людьми, страдающими ТР, в нашей стране драматически осложнена тем фактом, что пациентам с тяжелым и длительным течением ПР или ОКР ставят диагноз вялотекущей шизофрении и назначают нейролептическую терапию. Серьезной проблемой отечественной психиатрии является отставание нашей медицинской науки в принятии психотерапии как эффективного и равноправного метода лечения расстройств тревожного спектра, так же как недостаточное понимание важности фармакотерапии тревожных расстройств специалистами в области душевных расстройств, не имеющими медицинского образования [23].

За полвека существования психофармакотерапии несколько классов психотропных препаратов хорошо зарекомендовали себя при лечении ТР. Терапия расстройств тревожного спектра имеет общие принципы, так как ТР обладают родственным патогенезом (чем, по-видимому, и обусловлена высокая коморбидность этих состояний), связанным с поражением серотониновой и ГАМК-ергической систем головного мозга.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются препаратами первого выбора для лечения всех ТР, включая ОКР, ПТСР и изолированные фобии, а также при коморбидности ТР с депрессией [14, 16]. Возможность патогенетического воздействия СИОЗС на тревожную симптоматику и депрессию, а также благоприятный профиль переносимости сделали препараты этой группы наиболее часто назначаемыми при ТР. Анксиолитический эффект СИОЗС развивается, как правило, на 3–4-й неделе терапии. Лечение СИОЗС хорошо переносится, однако в первые дни или недели лечения могут возникать такие симптомы, как беспокойство, усиление тревоги, бессонница, головная боль, что может повлиять на желание пациентов принимать назначенный препарат. Понижение стартовой дозы СИОЗС (особенно в случае терапии ПР) может значительно ослабить эти симптомы, являющиеся следствием избыточной стимуляции серотониновых рецепторов. Другие возможные побочные эффекты включают, прежде всего, головокружение, тошноту, анорексию или увеличение веса. При долгосрочном лечении могут стать проблемой сексуальная дисфункция (снижение либидо, импотенция или нарушения эякуляции); также наблюдаются синдром отмены, особенно при использовании пароксетина [34].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), венлафаксина и дулоксетина при ТР была продемонстрирована в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (см. ссылки по отдельным расстройствам). Противотревожный эффект, также как и в случае с СИОЗС, развивается через 2–4 недели терапии. Побочные эффекты, такие как тошнота, беспокойство, бессонница или головная боль, могут привести к отказу от терапии в начале лечения.

Трициклические антидепрессанты

Эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА) в лечении большинства ТР хорошо доказана, главным образом для имипрамина и кломипрамина (см. ссылки по отдельным расстройствам). В сравнении с антидепрессантами нового поколения эффективность лечения может быть снижена неблагоприятными эффектами, такими как первоначальное усиление тревоги, сухость во рту, постуральная гипотензия, тахикардия, седация, сексуальные дисфункции, повышение веса. Длительному приему ТЦА могут мешать ограничения на вождение автомобиля, что является достаточно серьезной проблемой в связи с длительным назначением противотревожной терапии. Резкое прекращение терапии ТЦА способно также вызывать синдром отмены, а фармакокинетические взаимодействия могут ограничить их использование у пациентов, получающих сопутствующее лечение. У пожилых пациентов нужно отслеживать появление сердечно-сосудистых побочных эффектов. Применения ТЦА следует избегать у пациентов с риском самоубийства, поскольку ТЦА потенциально кардио- и ЦНС-токсичны при их передозировке [16, 94].

Транквилизаторы

Эффективность бензодиазепинов (БД) при ТР показана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [12]. Анксиолитический эффект наступает быстро, иногда уже через 30–60 мин после перорального или парентерального применения. В отличие от назначения антидепрессантов их назначение не приводит к первоначальному усилению тревоги или панических переживаний. Бензодиазепины хорошо переносятся, однако могут приводить к формированию зависимости, вызывать седацию и когнитивные нарушения [80]. Лечение БД при краткосрочном использовании является эффективным, достаточно безопасным и находится вне конкуренции на начальном этапе терапии ТР, когда скорость и глубина редукции тревожной симптоматики являются приоритетными. Однако применять поддерживающую терапию при ТР не рекомендуется, поскольку при этом возможно формирование зависимости с необходимостью постоянного увеличения эффективной дозы. Длительная терапия транквилизаторами показана только пациентам, для которых другие методы терапии оказались неэффективны или приводили к серьезным побочным эф-

фектам. Назначать БД пациентам с алкоголизмом или наркоманией в анамнезе не рекомендуется в связи с высоким риском возникновения зависимости [115]. В настоящее время для лечения ТР БД обычно применяют в комбинации с антидепрессантами в течение первых недель с целью быстрого купирования тревоги [62]. Феназепам (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин) – отечественный препарат, являющийся одним из самых эффективных бензодиазепиновых производных с длительным периодом полувыведения [4, 5, 9, 20]. Плацебо-контролируемых исследований этого препарата не проводилось, поскольку он был введен в клиническую практику в 1976–1980 годах, когда методика плацебо-контроля не использовалась. Однако его эффективность доказана многочисленными открытыми исследованиями, включавшими более 1500 пациентов [3–5, 8, 10, 18, 21, 22 и др.], и последующей многолетней практикой клинического использования.

Азапирон, являющийся 5-HT_{1A}-агонистом, может быть эффективным при лечении ГТР, как показано в нескольких РКИ. При других ТР результаты РКИ были преимущественно отрицательными. Антигистаминный препарат гидроксизин был эффективен при ГТР (см. ссылки ниже). Вследствие возникновения седативных эффектов антигистаминные препараты следует использовать только в тех случаях, когда лечение другими лекарственными средствами не было успешным или плохо переносилось. Опыт долгосрочного лечения недостаточен. Эффективность гидроксизина при других ТР не доказана.

Афобазол – производное меркаптобензимидазола. В ряде открытых исследований показал свою эффективность при ГТР на этапе активной купирующей терапии [1, 17] и длительном применении [2]. Однако отсутствие двойных слепых плацебо-контролируемых исследований затрудняет объективную оценку эффективности препарата в координатах системы доказательной медицины.

Атипичные антипсихотики

Начиная с 1970-х годов ТР часто лечили типичными нейролептиками, такими как галоперидол, флуспирин, флупентиксол, сульпирид, хлорпротиксен, тиоридазин и другие в более низких дозах, чем они используются при лечении шизофрении. Однако наличие серьезных экстрапирамидных и нейроэндокринных побочных эффектов, возможность отдаленных нежелательных явлений привели в настоящее время к практически полному отказу от использования традиционных нейролептиков при терапии ТР. Появление группы атипичных антипсихотиков (АА) в последние годы изменило эту тенденцию. Во многих исследованиях АА использовали для усиления (аугментации) лечения антидепрессантами резистентных случаев ТР [74].

Антиконвульсанты

Антиконвульсанты, включая карбамазепин, вальпроат, ламотриджин, топирамат, прегабалин и габапентин, показали неплохую эффективность в отдельных РКИ (см. отдельные ТР) и заслуживают дальнейшего изучения. Однако широкий опыт их использования в клинической практике отсутствует [7].

Преимущества и недостатки противотревожных препаратов (адаптировано из Bandelow B. et al., 2008 [36])

Препарат	Преимущества	Недостатки
СИОЗС	Зависимость не возникает. Существуют убедительные доказательства эффективности при всех ТР. Относительно безопасны при передозировке	Время наступления эффекта 2–6 недель; возможны начальная тревога, тошнота, психомоторное возбуждение, сексуальные дисфункции и другие побочные эффекты. У ряда препаратов существует опасность синдрома отмены
СИОЗСН	Зависимость не возникает. Существуют убедительные доказательства эффективности при всех ТР. Относительно безопасны при передозировке	Время наступления эффекта 2–6 недель; возможны тошнота, увеличение артериального давления и другие побочные эффекты. Присутствует риск синдрома отмены
Прегабалин	Зависимость не возникает. Достаточные доказательства эффективности. Быстрое начало действия	Возможны головокружение, седация и другие побочные эффекты
Кветиапин	Зависимость не возникает. Требуются дополнительные исследования для доказательства эффективности при ТР. Быстрое начало действия	Сонливость, увеличение массы тела и другие побочные эффекты
ТЦА	Зависимость не возникает. Достаточные доказательства клинической эффективности при ТР (искл. СТР, ПТСР)	Время наступления эффекта 2–6 недель; антихолинергические и кардиологические побочные эффекты, увеличение массы тела. Передозировка может быть летальной
Бензодиазепины	Быстрое начало действия. Убедительные доказательства эффективности при ТР. Относительно безопасны при передозировке	Риск развития зависимости, нарушений памяти и синдрома отмены при длительном применении; избыточная седация, замедление времени реакции, парадоксальные реакции при однократном приеме
Обратимые ингибиторы МАО (моклобемид)	Зависимость не возникает. Хорошая переносимость и относительная безопасность при передозировке	Время наступления эффекта 2–6 недель. Неоднородные результаты исследования при СТР и ПР, не доказана эффективность для других ТР
Бупирон (агонист 5-HT _{1A} -рецепторов)	Зависимость не возникает. Относительно безопасен при передозировке	Время наступления эффекта 2–6 недель; доказательства эффективности имеются только при ГТР; тошнота и другие побочные эффекты
Антигистаминные средства (гидроксизин)	Зависимость не возникает	Доказательства эффективности имеются только при ГТР; седация и другие побочные эффекты; нет данных по долгосрочной эффективности

Адренергические бета-блокаторы

Способность бета-блокаторов влиять на вегетативные проявления тревоги используется в лечении тревожных расстройств довольно давно. Однако доступные двойные слепые контролируемые исследования не подтвердили эффективность бета-блокаторов при различных ТР. Кроме того, пациенты с ТР нередко страдают от колебаний сосудистого тонуса, и эти состояния могут усугубляться бета-блокаторами. В настоящее время этой группе препаратов отводится вспомогательное значение при терапии ТР.

Ни один из доступных медикаментозных видов лечения не является идеальным для индивидуального пациента. В таблице перечислены достоинства и недостатки наиболее распространенных групп препаратов, применяющихся для терапии расстройств тревожного спектра.

Паническое расстройство

В силу полиморфности симптоматики ПР его терапией занимаются психиатры, неврологи, терапевты, психотерапевты и психологи. Каждый из специалистов делает акцент на том варианте лечения, который принят в его области, что нередко сказывается на эффективности терапии ПР. В настоящее время благодаря большому количеству РКИ убедительно доказана эффективность как фармакотерапии, так и других методов лечения. Препаратами первого выбора признаны СИОЗС и СИОЗСН. Их высокая эффективность

выгодно сочетается с безопасным профилем переносимости. Важную роль в купирующей и длительной терапии ПР также играют БД, обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), ТЦА и когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ) [112].

Все варианты терапии ПР имеют определенные недостатки. Действие БД часто сопровождается дневной седацией и возможностью развития зависимости, ТЦА вызывают антихолинергические побочные явления, а эффект от применения СИОЗС наступает через несколько недель.

В настоящее время основные требования к эффективной терапии ПР включают в себя:

- 1) быстрое наступление эффекта;
- 2) полное прекращение панических атак;
- 3) редукцию агорафобии, избегающего поведения и сопутствующих фобий;
- 4) улучшение качества жизни и социального функционирования;
- 5) предотвращение последующих рецидивов;
- 6) хорошую переносимость;
- 7) высокий комплаенс.

Первые данные об эффективности антидепрессантов были получены в отношении имипрамина и кломипрамина. Имипрамин был эффективен в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [72, 128] и контролируемых исследованиях с препаратом сравнения [90]. В другом РКИ он был столь же эффективен, как алпразолам на этапе активной терапии (8 недель) и менее эффективен по сравнению с алпразоломом при профилактике реци-

дивов [102], однако в 26-недельном долгосрочном исследовании имипрамин не уступал флуоксетину [26]. Кломипрамин, один из наиболее мощных противотревожных препаратов, также оказался высокоэффективен при терапии ПР в исследованиях с плацебо-контролем [33] и контролируемых сравнительных исследованиях [75, 126]. В исследовании профилактики рецидивов свыше 36 недель он был столь же эффективен, как пароксетин [75]. Вместе с тем частота побочных эффектов при применении ТЦА выше, чем при применении более новых антидепрессантов, таких как СИОЗС и СИОЗСН [26–28, 42, 75, 77, 126]. Применение антидепрессантов нового поколения более предпочтительно при терапии ПР, поскольку необходимо учитывать длительность приема и профессиональную активность контингента больных.

Эффективность СИОЗС при ПР была доказана во многих РКИ. Циталопрам был эффективен как в плацебо-контролируемом исследовании [126], так и в сравнении с флуоксетином [26]. Эсциталопрам также оказался эффективным в исследовании Stahl M. et al. (2003) [120]. В РКИ был эффективен флувоксамин [54]. В одном сравнительном исследовании флувоксамин и имипрамин были эффективнее плацебо и сопоставимы между собой [27]. Есть данные об эффективности флуоксетина [86, 87], в том числе и при длительной терапии в сравнении с имипрамином [26] и моклобемидом [123]. Большое число РКИ показывает высокую эффективность пароксетина в сравнении с плацебо [29, 97, 114] и другими антидепрессантами [28, 35, 99]. В исследовании профилактики рецидивов свыше 36 недель препарат был столь же эффективен, как кломипрамин [75]. Сертралин также был эффективен в РКИ [81], при длительной терапии (более 1 года) препарат был значительно эффективнее плацебо [100]. Эффективность венлафаксина (СИОЗСН) была продемонстрирована в нескольких РКИ [39]. Наиболее эффективным венлафаксин оказался при купировании симптомов агорафобии и тревоги ожидания. Венлафаксин был эффективнее плацебо и сопоставим с пароксетином как на этапе активной терапии [99], так и при проведении противорецидивной терапии [59].

Важным фактором успешной терапии является скорость наступления терапевтического эффекта антидепрессантов. Ряд исследований показывает более раннее достижение результата при терапии циталопрамом и эсциталопрамом [120]), кишечнорастворимой формой пароксетина [113] и венлафаксином XR [99]. Однако эти данные требуют дополнительного уточнения. Таким образом, все существующие СИОЗС и венлафаксин оказались высокоэффективны при лечении ПР, в том числе и при профилактике рецидивов, что неудивительно, учитывая огромное значение патологии серотониновой нейротрансмиссии в патогенезе ПР. Вместе с тем отставленный эффект антидепрессантов, а также возможное обострение симптоматики остаются серьезными недостатками этой группы препаратов.

Эффективность БД при ПР не вызывает сомнений и доказана в целом ряде РКИ. Алпразолам превосходил плацебо и был столь же эффективен, как препараты сравнения в ряде исследований [25, 30, 43, 82, 91, 125]. В исследованиях профилактики рецидивов алпразолам превосходил плацебо и был столь же эффективен, как имипрамин [47], или превосходил его [102]. Клоназепам был эффективен в нескольких РКИ

[56, 89, 106], включая одно сравнительное исследование [122]. Диазепам превосходил плацебо и был столь же эффективен, как алпразолам, в двух исследованиях [55, 91]. Лоразепам был столь же эффективен, как алпразолам, и оба препарата превосходили плацебо [44, 110]. Эффективность феназепама была показана в открытых исследованиях при тревожно-фобических расстройствах, близких по своей структуре к ПР [20].

Собственный многолетний клинический опыт показывает, что феназепам способен быстро и эффективно купировать паническую атаку. Он может успешно применяться не только в первые недели терапии, когда анксиолитическое действие антидепрессанта, назначенного для длительной терапии ПР, еще не проявилось полностью, но и на отдаленных этапах лечения, когда частота панических атак уже уменьшилась, но эпизодически они повторяются. На этом этапе феназепам может применяться больными в качестве «средства скорой помощи» при развитии панической атаки. В отличие от других БД феназепам не имеет неприятного вкуса, быстро рассасывается в полости рта и не требует запивания водой, что существенно повышает удобство приема препарата в экстренной для пациента ситуации. Несмотря на проблемы, связанные с риском формирования зависимости и развитием синдрома отмены, препараты этой группы до настоящего времени остаются незаменимыми на многих ключевых этапах психотерапии ПР.

В связи с отсутствием при терапии ПР «идеальной» группы препаратов, оптимальной терапевтической стратегией принято считать комбинацию различных способов терапии. При этом необходимо, чтобы недостатки одних назначаемых препаратов перекрывались сильными сторонами других. Так, быстродействующие и мощные БД на первых этапах терапии рекомендуется сочетать с более эффективными, но более «медленными» СИОЗС. Данная комбинация позволяет больным почувствовать уверенность, частично восстановить социальное функционирование, поверить в возможность выздоровления и наладить сотрудничество с врачом. В дальнейшем рекомендуется переход на монотерапию СИОЗС с осторожной отменой БД. Существуют рекомендации о предпочтении монотерапии антидепрессантами при лечении ПР, однако в целом ряде исследований отмечается большая эффективность комбинации антидепрессантов с бензодиазепинами [62, 98].

Психотерапия как эффективный метод терапии ПР давно используется в комбинации с фармакотерапией. Последнее время появляется все больше убедительных доказательств о пользе КБТ при лечении ПР [37]. Есть отдельные данные о большей противорецидивной эффективности КБТ по сравнению с фармакотерапией [38].

Генерализованное тревожное расстройство

Из всего спектра тревожных расстройств именно ГТР является наименее понятным для клиницистов и в значительной степени зависит от уровня медицинской и психологической культуры в обществе. В странах с недостаточным уровнем внимания к психологии личности ГТР как диагностическая категория используется в недостаточной степени. Важность

максимально точной диагностики и индивидуальности решения вопроса о начале фармакотерапии подчеркивает высокая распространенность субклинических форм ГТР [70]. Основная терапевтическая стратегия ГТР в настоящее время включает в себя комбинацию фармакотерапии и психотерапии. Методами, признанными эффективными в лечении ГТР, в настоящее время считается прием антидепрессантов (СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА), буспирона, БД, прегабалина, КБТ, различные методы релаксации (например, модификации аутотренинга).

Одним из наиболее традиционных и распространенных способов лечения генерализованной тревоги является применение БД. Однако эта группа препаратов эффективна лишь на начальных этапах терапии и в дальнейшем, при длительной терапии, малоэффективна [104]. Результаты открытого исследования применения феназепама в первые две недели терапии показали, что значительное улучшение состояния наблюдалось у 50 % больных, а умеренное улучшение – у 25 % [20]. Учитывая, что БД не купируют депрессивную симптоматику и способны вызывать зависимость, их использование следует строго ограничивать периодом острой декомпенсации.

Трициклические антидепрессанты, обладая мощным противотревожным и седативным эффектами, являются альтернативой БД. Широко известно двойное слепое исследование [101], в котором пациенты с ГТР (230 пациентов) получали имипрамин (средняя суточная доза – 143 мг), trazodon (255 мг) и diazepam (26 мг). Все препараты были более эффективны, чем плацебо. Наибольшее число респондеров оказалось среди пациентов, принимавших имипрамин (73 %) и trazodon (69 %), diazepam был менее эффективен (66 %), и плацебо оказалось эффективным у 47 % больных. Отметим, что у пациентов, получавших diazepam, симптоматика редуцировалась уже в первую неделю лечения. Тем не менее имипрамин был значительно эффективнее diazepam на момент окончания исследования.

Эффективность СИОЗС при ГТР доказана для большинства препаратов этой группы. Так, в РКИ эсциталопрам оказался значительно эффективнее плацебо [63] и был сопоставим с пароксетином [32]. Пароксетин [104] и сертралин [41] также были эффективнее плацебо.

Эффективность венлафаксина (СИОЗСН) доказана как при активной терапии ГТР, так и при предотвращении рецидивов [64, 103]. Другой препарат этой группы дулоксетин был более эффективен в процессе купирующей терапии [107] и превосходил плацебо при длительной противорецидивной терапии ГТР (26 недель) [53]. Антидепрессант агомелатин, являющийся агонистом рецепторов мелатонина и антагонистом 5-HT_{2C}-рецепторов, при ГТР также превосходил плацебо [118]. Есть данные об эффективности при ГТР антипсихотика кветиапина, который в последние годы был зарегистрирован как средство для лечения депрессивных состояний [74].

Принципиально новым в терапии ГТР является использование антиконвульсантов, прежде всего прегабалина и тиагабина (не зарегистрирован в России). Прегабалин был более эффективен, чем алпразолам [97]. В сравнительных плацебо-контролируемых исследованиях прегабалин был сопоставим по эффективности с лоразепамом [58], алпразоломом [105] и венлафаксином [88].

В ряде случаев, не требующих длительного терапевтического вмешательства и использования препаратов с благоприятным профилем переносимости, целесообразно применять небензодиазепиновые транквилизаторы, такие как буспирон и гидроксизин. Буспирон превосходил плацебо в ряде исследований [51] и был столь же эффективен, как БД [121]. Однако он был менее эффективен, чем венлафаксин [51] или гидроксизин [73]. Эффективность антигистаминного препарата гидроксизина при ГТР также была установлена в РКИ [60].

Эффективность КБТ показана как при краткосрочной терапии, так и при ее длительном проведении. Подчеркнем, что длительная КБТ является одним из наиболее мощных методов, препятствующих возникновению рецидивов тревожной симптоматики [63].

Генерализованное тревожное расстройство является хроническим заболеванием и требует долгосрочного лечения. У многих пациентов ГТР имеет флюктуирующее течение. Редукция тревожной симптоматики часто не означает наступления стойкой ремиссии и не всегда сопровождается исчезновением депрессивной симптоматики. На основании результатов нескольких РКИ, показавших эффективность противорецидивной фармакотерапии при ГТР, в настоящее время рекомендуется терапия продолжительностью не менее 12 месяцев [24]. Эсциталопрам, пароксетин, венлафаксин, дулоксетин и прегабалин были существенно эффективнее при профилактике рецидивов по сравнению с плацебо. Бензодиазепины следует использовать для долгосрочного лечения только в случае, если все другие препараты или психотерапевтическое вмешательство не дали положительного результата.

Социальное тревожное расстройство

Несмотря на то что социофобия как заболевание, требующее лечения, известна достаточно давно, интерес к этому расстройству в последнее время только растет. Социальное тревожное расстройство является заболеванием, характеризующимся стойким страхом негативной оценки окружающих, в результате чего возникает чрезмерный и дезадаптивный страх неудачи и унижения. Стереотипно возникающие ситуации такого рода приводят к выраженной тревоге, избегающему поведению и, как следствие, снижению социального функционирования и депрессии. Социальное тревожное расстройство сочетается не только с другими тревожными и депрессивными расстройствами, но и с различного рода зависимостями от психоактивных веществ.

Как и в случае с другими ТР, при лечении СТР эффективны фармакотерапия, психотерапия и особенно их комбинация. Характер СТР предполагает возможность эффективного применения у таких пациентов психотерапевтической и психологической помощи [84]. Как для других расстройств тревожного спектра, СИОЗС считаются препаратами первого выбора при СТР. Многочисленные сравнительные и плацебо-контролируемые исследования убедительно подтверждают эффективность флувоксамина [116], пароксетаина [78, 117], сертралина [79], циталопрама [109] и эсциталопрама [68]. Доказана также эффективность венлафаксина. Так, многоцентровое рандо-

мизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в гибких дозах венлафаксина-ХР показало его превосходство по сравнению с плацебо у больных с СТР [31]. В нескольких многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях обратимого ИМАО моклобемида его эффективность была незначительной [108]. В некоторых исследованиях была показана эффективность антиконвульсантов прегабалина [57, 96] и габапентина [95] при лечении СТР.

Для краткосрочного лечения СТР высокоэффективны БД [67]. Так, клоназепам превосходил в РКИ плацебо [49]. В то же время неожиданные результаты были получены в одном из сравнительных исследований комбинации пароксетина и клоназепама при СТР, которые не продемонстрировали более быстрой редукции симптоматики по сравнению с пароксетином и плацебо, однако эта комбинация обнаружила тенденцию к лучшим исходам, чем пароксетин и плацебо [111]. Несмотря на высокую (сопоставимую с СИОЗС) эффективность БД при СТР, при их длительном применении могут развиваться когнитивные побочные эффекты и синдром зависимости, кроме того, достаточно высок риск рецидива после их отмены [45].

Социальное тревожное расстройство – это хроническое заболевание, которое требует длительного лечения. В настоящее время принято считать, что длительность лечения должна составлять не менее 12 месяцев. В качестве терапии прежде всего рекомендован прием венлафаксина, СИОЗС и моклобемида. Существуют несколько исследований, в которых при лечении СТР обнаружено превосходство КБТ по сравнению с «психологическим плацебо» [46]. Однако некоторые исследования не подтверждают преимущества психотерапии, что указывает как на необходимость совершенствования форм оказания психотерапевтической помощи, так и на наличие когорты пациентов, курация которых невозможна без психофармакотерапии.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Посттравматическое стрессовое расстройство развивается после тяжелого дистресса, который был сопряжен с физическим повреждением или угрозой физического вреда. Состояние характеризуется повторяющимися (навязчивыми) тягостными воспоминаниями о событии, кошмарами, чувством повторного переживания опыта с иллюзиями, галлюцинациями, интенсивными стрессами при каком-либо напоминании о травме. Часто присутствуют избегание мест, событий или общения, связанных

с травмой, неспособность вспомнить важные аспекты травмы. *Сложность диагностики и терапии ПТСР связаны с его промежуточным положением между ТР («неврозами») и острыми реакциями на стресс (расстройством адаптации, реактивная депрессия).* Однако несмотря на реактивный характер заболевания ПТСР имеет сходные с основными ТР нейрохимические механизмы развития. Поэтому принципы его терапии довольно близки к принципам лечения ТР.

Для терапии ПТСР СИОЗС являются препаратами первого выбора. Эффективность этой группы антидепрессантов была показана в большом количестве РКИ. Эффективность при лечении ПТСР доказана для пароксетина [124], сертралина [118], флувоксамина [83]. Есть данные об успешном применении венлафаксина [65] и мirtазапина [71]. Для лечения ПТСР использовались ТЦА – имипрамин [61] и амитриптилин [50]. Однако эффективность ТЦА при ПТСР нуждается в дополнительном изучении в соответствии с современными критериями доказательной медицины.

Бензодиазепины не обнаружили достаточной эффективности при терапии ПТСР. Однако на этапе острого периода (первые сутки) успешно используются БД с коротким периодом полувыведения (алпразолам, лоразепам) или инъекционные формы (диазепам, феназепам). Так, есть данные об эффективности алпразолама при редукции тревожного компонента ПТСР [40], однако применение БД связано с высоким риском развития зависимости или синдрома отмены [66]. Важную роль, начиная с первых часов после психотравмы, играет психотерапия. На более поздних этапах ПТСР значение психотерапии возрастает, хотя до настоящего времени доказательных данных об эффективности психотерапии в лечении ПТСР недостаточно.

За последние 10 лет наряду с препаратами, подтвердившими свою эффективность длительным клиническим использованием, в арсенале противотревожных средств появился ряд новых препаратов. В связи с тем, что они относятся к разным группам психотропных препаратов (антидепрессанты, антиконвульсанты, атипичные антипсихотики), а исследования их эффективности проводилось по принципу монотерапии, их появление поставило ряд клинических вопросов, таких как взаимодействие новых и традиционных групп препаратов, рекомендации поэтапной терапии ТР, а также подбор наиболее эффективных комбинаций препаратов различных групп при борьбе с резистентными или коморбидными ТР. Также очевидно, что в ближайшее время прогресс в терапии расстройств тревожного спектра будет связан с мультидисциплинарным подходом и поиском новых эффективных комбинаций психофармакотерапии и психотерапии.

Список литературы

1. Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Э.Ю., Малыгин Я.В. Новый анксиолитик «Афобазол» при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 16–19.
2. Аведисова А.С., Чахава В.О., Борукаев Р.Р. Эффективность афобазола при генерализованном тревожном расстройстве в условиях длительной терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 5. С. 20–23.
3. Авруцкий Г.Я., Александровский Ю.А., Березова Н.Ю. и др. Применение нового транквилизатора феназепама в психиатрической практике // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1979. – № 3. – С. 344–350.
4. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1981. – 496 с.
5. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
6. Барлоу Д. Клиническое руководство по психическим расстройствам. – СПб.: Питер, 2010. – 576 с.
7. Вейн А.М., Мосолов С.Н. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994. – 340 с.
8. Вихляев Ю.И., Воронина Т.А., Фармакология феназепама // Экспресс-информация: Новые лекарственные препараты. – М.: ВНИИМИ. – 1978. – № 3. – С. 2–16.
9. Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Место феназепама в современном применении бензодиазепиновых транквилизаторов // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 2. – С. 26–29.
10. Дубницкая Э.Б., Басов А.М. Применение феназепама при терапии невротических состояний // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1978. – № 9. – С. 1382–1388.
11. Краснов В.Н. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике // Рос. мед. журн. – 2001. – № 25. – С. 1187–1191.

12. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 2. – С. 20–26.
13. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 21–37.
14. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2012. – С. 211–231.
15. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
16. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 211–231.
17. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Экстравыпуск. – С. 17–23.
18. Нуплер Ю.Л., Точилев В.А. Опыт применения феназепама для лечения больных психозами // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1980. – № 6. – С. 919–290.
19. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России / под ред. С.Н. Мосолова. – Изд. 2-е. – М.: БИНОМ, 2004. – 302 с.
20. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007. – 222 с.
21. Смулевич А.Б., Мазаева Н.А., Голованова Л.А., Дубницкая З.Б. Дифференцированная фармакотерапия невротических состояний (сравнительная эффективность производных бензодиазепина) // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1976. – № 2. – С. 255–262.
22. Феназепам / С.А. Андронати, Г.Я. Авруцкий, А.В. Богатский и др.; отв. ред. А.В. Богатский; АН Украины. – Физ.-хим. ин-т. – Киев: Наук. думка, 1982. – 288 с.
23. Холмогорова А.Б. Две конфликтующие методологии в исследованиях психотерапии и ее эффективности: поиск третьего пути // Консультативная психология и психотерапия. – 2010. – № 1. – С. 14–37.
24. Allgulander C. et al. WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder // CNS Spectrums. – 2003. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. 53–61.
25. Andersch S., Rosenberg N.K., Kullingsjo H. et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study // Acta Psychiatr Scand. – 1991. – Suppl. 365. – P. 18–27.
26. Amore M., Magnani K., Cerisoli M. et al. Panic disorder. A long-term treatment study: Fluoxetine vs imipramine // Hum Psychopharmacol Clin Exp. – 1999. – Vol. 14. – P. 429–434.
27. Bakish D., Hooper C.L., Fiteau M.J. et al. A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia // Psychopharmacol Bull. – 1996. – Vol. 32. – P. 135–141.
28. Bakker A., van Dyck R., Spinhoven P. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder // J Clin Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 831–838.
29. Ballenger J.C., Wheaton D.E., Steiner M. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder // Am J Psychiatry. – 1998. – Vol. 155. – P. 36–42.
30. Ballenger J.C., Burrows G.D., DuPont R.L. et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45. – P. 413–422.
31. Baldwin D., DeMartini N., Mallick R. et al. Patient-reported functioning in SAD and improvement with treatment: a comparison of venlafaxine XR, paroxetine, and placebo // Program and abstracts of the International Congress of Biological Psychiatry. – Sydney, Australia. – 2004. – Feb. 9–13.
32. Baldwin D.S., Huusom A.K.T., Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder // Br J Psychiatry. – 2006. – Vol. 189. – P. 264–272.
33. Bandelow B., Brooks A., Pekrun G. et al. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial // Pharmacopsychiatry. – 2000. – Vol. 33. – P. 174–181.
34. Bandelow B., Behnke K., Lenoir S. Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: A multinational randomized double-blind 15 week study // Eur Neuropsychopharmacol. – 2002. – Vol. 12. – P. 364–364.
35. Bandelow B. Sertraline and exposure therapy in social phobia // Br J Psychiatry. – 2004. – Vol. 184. – P. 271.
36. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress // Jour WFSBP. – 2008. – Vol. 9, No 4. – P. 248–312.
37. Barlow D.H., Gorman J.M., Shear M.K. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. – 2000. – Nov. 15. – No 284 (19). – P. 2450.
38. Biondi M., Picardi A. Attribution of improvement to medication and increased risk of relapse of panic disorder with agoraphobia [comment] // Psychother Psychosom. – 2003. – Vol. 72, No 2. – P. 110–111.
39. Bradwejn J., Ahokas A., Stein D.J. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study // Br J Psychiatry. – 2005. – Vol. 187. – P. 352–359.
40. Braun P., Greenberg D., Dasberg H. Core symptoms of PTSD unimproved by alprazolam treatment // J Clin Psychiatry. – 1990. – Vol. 51. – P. 236–238.
41. Brawman-Mintzer O., Knapp R.G., Rynn M. et al. Sertraline treatment for generalized anxiety disorders: a randomized, double-blind study // J Clin Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – P. 874–881.
42. Bystritsky A., Rosen R.M., Murphy K.J. et al. Double-blind pilot trial of desipramine versus fluoxetine in panic patients // Anxiety. – 1994. – Vol. 1. – P. 287–290.
43. CNCPs. Cross-national collaborative panic study. Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo // Br J Psychiatry. – 1992. – Vol. 160. – P. 191–202.
44. Charney D.S., Woods S.W. Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam // J Clin Psychiatry. – 1989. – Vol. 50. – P. 418–423.
45. Connor K.M., Davidson J.R., Potts N.L. et al. Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia // J Clin Psychopharmacol. – 1998. – Vol. 18. – P. 373–378.
46. Cottraux J., Bouvard M.A., Millery M. Combining Pharmacotherapy with cognitive-behavioral interventions for obsessive-compulsive disorder // Cogn Behav Ther. – 2005. – Vol. 34. – P. 185–192.
47. Curtis G.C., Massana J., Udina C. et al. Maintenance drug therapy of panic disorder // J Psychiatr Res. – 1993. – Vol. 27 (Suppl. 1). – P. 127–142.
48. Davidson J.R., Malik M.L., Sutherland S.N. Response characteristics to antidepressants and placebo in post-traumatic stress disorder // Int Clin Psychopharmacol. – 1993. – Vol. 12. – P. 281–296.
49. Davidson J.R.T., Potts N., Richichi E. et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo // J Clin Psychopharmacol. – 1993. – Vol. 13. – P. 423–428.
50. Davidson J.R., Kudler H., Saunders W.B. et al. Predicting response to amitriptyline in post-traumatic stress disorder // Am J Psychiatry. – 1993. – Vol. 150. – P. 1024–1029.
51. Davidson J.R., DuPont R.L., Hedges D. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 528–535.
52. Davidson J.R., Foa E.B., Huppert J.D. et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia // Arch Gen Psychiatry. – 2004. – Vol. 61. – P. 1005–1013.
53. Davidson J.R.T., Wittchen H.U., Llorca P.M. et al. Duloxetine 60 to 120 mg once daily for the prevention of relapse in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. – 2007. – Poster. – ACNP, Boca Raton. – P. 913.
54. Den Boer J.A., Westenberg H.G. Serotonin function in panic disorder: a double-blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin // Psychopharmacology (Berlin). – 1990. – Vol. 102. – P. 85–94.
55. Dunner D.L., Ishiki D., Avery D.H. et al. Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study // J Clin Psychiatry. – 1986. – Vol. 47. – P. 458–460.
56. Dyukova G.M., Shepeleva I.P., Vorob'eva O.V. Treatment of negative crises (panic attacks) // Neurosci Behav Physiol. – 1992. – Vol. 22. – P. 343–345.
57. Feltner D.E., Pollack M.H., Davidson J.R.T. et al. A placebo-controlled, double-blind study of pregabalin treatment of social phobia: outcome and predictors of response // J Eur Coll Neuropsychopharmacol. – 2000. – Vol. 10 (Suppl. 3). – P. 345.
58. Feltner D.E., Crockett J.G., Dubovsky S.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder // J Clin Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 23. – P. 240–249.
59. Ferguson J.M., Khan A., Mangano R. et al. Relapse prevention of panic disorder in adult outpatient responders to treatment with venlafaxine extended release // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68. – P. 58–68.
60. Ferreri M., Hantouche E.G., Billard M. Interet de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux generalisee: etude controlee en double aveugle versus placebo // Encephale. – 1994. – Vol. 20. – P. 785–791.
61. Frank J.B., Kosten T.R., Giller E.L. A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder // The American Journal of Psychiatry. – 1988. – Vol. 145, No 10. – P. 1289–1291.
62. Goddard A.W., Brouette T., Almai A. et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder // Arch Gen Psychiatry. – 2001. – Vol. 58. – P. 681–686.
63. Gorman J.M. Treatment of generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2002. – Vol. 63 (Suppl. 8). – P. 17–23.
64. Hackett D. Venlafaxine XR in the treatment of anxiety // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – Suppl. 406. – P. 30–35.
65. Hammer M.B., Frueh B.C. Response to venlafaxine in a previously antidepressant treatment-resistant combat veteran with post-traumatic disorder // Int. Clin. Psychopharmacol. – 1998. – Vol. 13. – P. 233–234.
66. Jacobson L.K., Southwick S.M., Kosten T.R. Substance use disorders in patient with PTSD a review of the literature // Am J Psychiatry. – 2001. – Vol. 158. – P. 1184–1190.
67. Jefferson J.W. Benzodiazepines and anticonvulsants for social phobia (social anxiety disorder) // J Clin Psychiatry. – 2001. – Vol. 62 (Suppl. 1). – P. 50–53.
68. Kasper S., Loft H., Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder // Program and abstracts of the XII World Congress of Psychiatry. – Yokohama, Japan. – 2002. – Aug. 24–29.
69. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey // Arch Gen Psychiatry. – 1994. – Vol. 51. – P. 8–12.
70. Kessler R.C., Andrade L.H., Bijn R.V. et al. The effects of comorbidity on the onset and persistence of generalized anxiety disorder in the ICPE surveys // International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Psychol Med. – 2002. – Vol. 32. – P. 1213–1225.
71. Kim W., Pae C.U., Chae J.H. et al. The effectiveness of mirtazapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: a 24-week continuation therapy // Psychiatry Clin Neurosci. – 2005. – Vol. 59, No 6. – P. 743–747.
72. Klein D. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes // Psychopharmacology. – 1964. – Vol. 5. – P. 397–408.
73. Lader M., Scotto J.C. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder // Psychopharmacology (Berlin). – 1998. – Vol. 139. – P. 402–406.
74. 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. – Vol. 31, No 3. – P. 326–333.
75. Lecrubier Y., Bakker A., Dunbar G. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators // Acta Psychiatr Scand. – 1997. – Vol. 95. – P. 145–152.

76. Lepine J.P. The epidemiology of anxiety disorders: Prevalence and societal costs // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (Suppl. 14). – P. 4–8.
77. Lepola U.M., Wade A.G., Leinonen E.V. et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – No 2. – P. 528–534.
78. Liebowitz M.R., Stein M.B., Tancer M. et al. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – P. 66–74.
79. Liebowitz M.R., DeMartini N.A., Weihs K. et al. Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – P. 785–792.
80. Livingston M.G. Benzodiazepine dependence // *Br J Hosp. Med.* – 1994. – Vol. 51. – P. 281–286.
81. Lundborg P.D., Wolkow R., Smith W.T. et al. Sertraline in the treatment of panic disorder: A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation // *Br J Psychiatry*. – 1998. – Vol. 173. – P. 54–60.
82. Lydiard R.B., Lesser I.M., Ballenger J.C. A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder // *J Clin Psychopharmacol.* – 1992. – Vol. 12. – P. 96–103.
83. Marmar C.R., Schoenfeld F., Weiss D.S. et al. Open trial of Fluvoxamine treatment for combat-related PTSD // *J Clin Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57 (Suppl. 8). – P. 66–72.
84. Marshall J.R. The psychopharmacology of social phobia // *Bull Meninger. Clin.* – 1992. – Vol. 56, No 2. – P. 29–41.
85. Martenyi F., Brown E.B., Zhang H. et al. Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – P. 199–206.
86. Michelson D., Lydiard R.B., Pollack M.H. et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group // *Am J Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155. – P. 1570–1577.
87. Michelson D., Allgulander C., Dantendorfer K. et al. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder: randomized, placebo-controlled trial // *Br J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 179. – P. 514–518.
88. Montgomery S.A., Tobias K., Zornberg G.L. et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67. – P. 771–782.
89. Moroz G., Rosenbaum J.F. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60. – P. 604–612.
90. Nair N.P., Bakish D., Saxena B. et al. Comparison of fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder // *Anxiety*. – 1996. – Vol. 2. – P. 192–198.
91. Noyes R., Burrows G.D., Reich J.H. et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder // *J Clin Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57. – P. 349–355.
92. Nutt D.J., Ballenger J. Anxiety disorders. Panic disorder and Social anxiety disorder. – London: M. Dunitz, 2003.
93. Nutt D., Ballenger J. Anxiety disorders. Generalized anxiety disorder, Obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder. – London: M. Dunitz, 2003.
94. Nutt D.J. Death by tricyclic: the real antidepressant scandal? // *J Clin Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 19. – P. 123–124.
95. Pande A.C., Davidson J.R., Jefferson J.W. et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 341–348.
96. Pande A.C., Feltner D.E., Jefferson J.W. et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study // *J Clin Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 141–149.
97. Pollack M.H., Feltner D.E., Davidson J.R. et al. A placebo-controlled, double-blind study of pregabalin treatment of generalized anxiety disorder // Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the ACNP. – Waikoloa, Hawaii. – 2001. – Dec. 9–14.
98. Pollack M.H., Allgulander C., Banelow B. et al. WCA recommendations for the long-term treatment of panic disorder // *CNS Spectr.* – 2003. – Vol. 8, No 8 (Suppl. 1). – P. 17–30.
99. Pollack M., Mangano R., Entsuah R. et al. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder // *Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 194. – P. 233–242.
100. Rapaport M.H., Wolkow R., Rubin A. et al. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long-term study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2001. – Vol. 104. – P. 289–298.
101. Rickels K., Downing R., Schweizer E. et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder // A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. – 1993. – No 10 (11). – P. 884–895.
102. Rickels K., Schweizer E. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation // *J Clin Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 12–18.
103. Rickels K., Pollack M.H., Sheehan D.V. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 968–974.
104. Rickels K., Rynn M. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (Suppl. 14). – P. 9–16.
105. Rickels K., Pollack M.H., Feltner D.E. et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – P. 1022–1030.
106. Rosenbaum J.F., Moroz G., Bowden C.L. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group // *J Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 390–400.
107. Rynn M., Russell J., Erickson J. et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial // *Depress Anxiety*. – 2008. – Vol. 25. – P. 182–189.
108. Schneier F.R., Goetz D., Campeas R. et al. Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia // *Br J Psychiatry*. – 1998. – Vol. 172. – P. 70–77.
109. Schneier F.R., Blanco C., Campeas R. et al. Citalopram treatment of social anxiety disorder with comorbid major depression // *Depress Anxiety*. – 2003. – Vol. 17. – P. 191–196.
110. Schweizer E., Pohl R., Balon R., Fox I., Rickels K., Yeragani V.K. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder // *Pharmacopsychiatry*. – 1990. – Vol. 23. – P. 90–93.
111. Seidat S., Stein M.B. Double-blind, placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 244–248.
112. Sheehan D.V. The management of panic disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (Suppl. 14). – P. 17–21.
113. Sheehan D.V., Iyengar M.K., Burnham D.B., Beebe K.L. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine HCL in panic disorder // Program and abstracts of the International Congress of Biological Psychiatry. – Sydney, Australia. – 2004. – Febr. 9–13.
114. Sheehan D.V., Burnham D.B., Iyengar M.K. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66. – P. 34–40.
115. Spiegel D.A. Psychological strategies for discontinuing benzodiazepine treatment // *J Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 17–22.
116. Stein M.B., Fyer A.J., Davidson J.R. et al. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – P. 756–760.
117. Stein D.J., Stein M.B., Goodwin W., Kumar R., Hunter B. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in more generalized and in less generalized social anxiety disorder // *Psychopharmacology (Berl.)* – 2001. – Vol. 158. – P. 267–272.
118. Stein D.J., Ahokas A., Fabiano A. Agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study (Poster) // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 17 (Suppl. 4). – P. 509.
119. Stein M.B., Kerridge C., Dimsdale J.E. Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients // *J Trauma Stress*. – 2007. – Vol. 20. – P. 923–932.
120. Stahl S.M., Gergel I., Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – P. 1322–1327.
121. Strand M., Hetta J., Rosen A., Sorensen S., Malmstrom R., Fabian C. et al. A double-blind, controlled trial in primary care patients with generalized anxiety: a comparison between buspirone and oxazepam // *J Clin Psychiatry*. – 1990. – Vol. 51 (Suppl.). – P. 40–45.
122. Tesar G.E., Rosenbaum J.F., Pollack M.H. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder // *J Clin Psychiatry*. – 1991. – Vol. 52. – P. 69–76.
123. Tiller J.W., Bouwer C., Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International Panic Disorder Study Group // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 1999. – Vol. 249 (Suppl. 1). – P. 7–10.
124. Tucker P., Zaninelli R., Yehuda R. et al. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dose trial // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62. – P. 860–868.
125. Uhlenhuth E.H., Matuzas W., Glass R.M. Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine // *J Affect Disord.* – 1989. – Vol. 17. – P. 261–270.
126. Wade A.G., Lepola U., Koponen H.J. et al. The effect of citalopram in panic disorder // *Br J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 170. – P. 549–553.
127. Wittchen H.U., Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62 (Suppl. 11). – P. 20–21.
128. Zitrin C.M., Klein D.F., Woerner M.G. Treatment of phobias. I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo // *Arch Gen Psychiatry*. – 1983. – Vol. 40. – P. 125–138.

Current trends in the treatment of anxiety disorders

Ladyginsky M., Gorodnichev A., Kostyukova E.

Moscow research Institute of psychiatry

SUMMARY. In an article in accordance with the methods of evidence-based medicine provides an overview of the current data on the treatment of anxiety disorders spectrum. Summarizes the epidemiology and different ways of drug therapy of anxiety disorders, including antidepressants, tranquilizers, atypical antipsychotics, anticonvulsants, and beta-blockers. Given the comparative analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of these groups of drugs with panic disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and post-traumatic stress disorder. Based on the analysis of literature data suggested clinical guidelines for the treatment of all anxiety problems.

KEY WORDS: anxiety disorders, panic disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and post-traumatic stress disorder, antidepressants, tranquilizers, atypical antipsychotics, anticonvulsants, and beta-blockers, benzodiazepines.

CONTACTS: ekostyukova@gmail.com