

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЛАФАКСИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Т.И. Вазагаева, А.И. Федорова

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Депрессивные и тревожные расстройства являются наиболее распространенными психическими нарушениями, приводящими к большим социально-экономическим затратам во всем мире. Исследование глобального бремени болезней, травматизма и факторов риска 2010 года [57] показало, что расстройства психического здоровья занимают 7,4% этого бремени, где доля депрессивных расстройств составляет 40%, а доля тревожных расстройств, включающих генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство (ПР), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), социальную фобию (СФ) и простые фобии – 14,6%. По сведениям Всемирной организации здравоохранения, распространенность депрессивных расстройств среди населения Российской Федерации в 2015 году составляла 5,5%, а тревожных – 3,1% [59].

Результаты клинических и эпидемиологических исследований демонстрируют значительное пересечение диагнозов депрессивных и тревожных расстройств как у стационарных [58], так и амбулаторных [26] пациентов. По данным Т.А. Vrown и соавт. [13], среди пациентов с депрессией (большим депрессивным расстройством – БДР или дистимией), примерно у 63% одновременно обнаруживается симптоматика, соответствующая диагностическим критериям тревожного расстройства (чаще всего, ГТР и СФ), и у 71% она возникает в течение жизни. С другой стороны, при первично диагностированных тревожных расстройствах сопутствующая депрессивная симптоматика, соответствующая критериям диагностики БДР или дистимии, выявляется в 77% случаев при ПТСР, в 36% – при ГТР, в 31% – при ПР с или без агорафобии, в 29% – при СФ [13, 14].

Как показали результаты лонгитудинальных исследований, посвященных долгосрочному течению депрессивных расстройств, наличие у пациентов сопутствующих тревожных расстройств приводит к усилению тяжести депрессивных симптомов, увеличению длительности эпизодов, выраженности и стойкости суицидальных тенденций (часто сохра-

няющихся и после снижения тяжести депрессии) [25, 58], повышению риска возникновения многих соматических заболеваний (сердечно-сосудистых, опорно-двигательных, метаболических и др.) [51], ухудшению показателей социального функционирования [25, 26, 52]. При фармакотерапии антидепрессантами у таких больных по сравнению с больными без коморбидной тревоги наблюдаются более низкие показатели терапевтического ответа, скорости и частоты наступления ремиссии [35, 44, 48, 49], более высокий уровень рецидивов заболевания [26], несмотря на применение дополнительных мер для аугментации терапии [21, 26]. В исследовании J.D. Bukh и соавт. [15] было выявлено, что у пациентов с коморбидными депрессией и тревогой ремиссия достигается в течение одного года лишь в 28% случаев, несмотря на интенсивное лечение. Кроме того, у них по сравнению с больными без коморбидной тревоги снижаются показатели переносимости, то есть отмечаются более выраженные частота, интенсивность и серьезность нежелательных явлений [9, 40].

В большинстве современных рекомендаций и алгоритмов терапии как тревожных, так и депрессивных расстройств непсихотического уровня в качестве препаратов первого выбора рассматриваются антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), применяемые при лечении этих состояний на протяжении более чем 30 лет. Терапевтический успех их использования в течение длительного периода времени акцентировал внимание исследователей на преимущественной роли серотонинергической системы в патофизиологии депрессии и тревоги, возможно, в ущерб роли норадренергической и дофаминергической систем [10]. Вместе с тем, в ряде сравнительных исследований эффективности тимоаналептической терапии было показано преимущество трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) по сравнению с СИОЗС, в особенности

при лечении тяжелой депрессии, а также при лечении коморбидной тревоги и депрессии [36, 41, 54]. Кроме того, отмечалось, что у многих пациентов с депрессией, достигших ремиссии при применении СИОЗС, сохраняются остаточные симптомы, такие как психические и соматические проявления тревоги, утомляемость, снижение интереса или удовольствия, когнитивные нарушения, расстройства сна [11, 16], что не только приводит к снижению качества жизни, но и повышает частоту рецидивов в 3–6 раз и способствует хронификации болезненного состояния [16, 39].

Наличие указанной остаточной симптоматики, по крайней мере частично, может быть обусловлено механизмами действия СИОЗС, например, усилением ингибирующего влияния серотонинергической системы на активность норадренергических и дофаминергических нейронов [11]. В исследованиях на животных было установлено, что селективные серотонинергические антагонисты, такие как атипичные антипсихотики (например, рisperidon), снижают ингибирующий эффект серотонина на норадренергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию (воздействуя, соответственно, на 5-НТ_{2А}- и на 5-НТ_{2С}-рецепторы), чем объясняется их способность аугментировать действие антидепрессантов при терапии резистентной депрессии [22]. По мнению авторов, остаточные симптомы при применении СИОЗС могут устраняться в некоторых случаях при переключении на терапию СИОЗСН [11].

В связи с тем, что при реакциях страха и тревоги наблюдается усиление центральной норадренергической активности (возбуждение нейронов голубого пятна, являющихся основным источником норадренергических путей мозга), авторами высказывалось мнение, что средства, обладающие пронорадренергическим действием, такие, как СИОЗСН, могут обладать анксиогенным эффектом [11, 55]. Клинический и исследовательский опыт применения СИОЗСН, в особенности венлафаксина, опровергает это предположение. К настоящему времени нет данных, доказывающих, что СИОЗСН или даже селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН, например, ребоксетин) способствуют ухудшению течения тревожных расстройств, особенно при постепенной титрации дозы. Кажущееся несоответствие между усилением норадренергической передачи при фармакотерапии антидепрессантами и отсутствием усиления тревоги в зарубежной литературе иногда называют «норадренергическим парадоксом», объясняемым сложными возбуждающими и ингибирующими интеракциями между норадренергическими ядрами и серотонин- и дофаминергическими системами [37].

Венлафаксина гидрохлорид был впервые введен в клиническую практику в 1993 году в США для лечения большого депрессивного расстройства (БДР). Препарат стал первым антидепрессантом, способным подавлять обратный нейрональный

захват серотонина, норадреналина и в слабой степени – дофамина при практически полном отсутствии аффинитета к рецепторам. Влияние венлафаксина на моноаминергические системы имеет отчетливый дозозависимый характер: в дозах до 125 мг у препарата наблюдается преимущественно серотонинергическая активность, в диапазоне доз от 150 до 225 мг проявляется также отчетливое норадреналинергическое действие, а в дозах свыше 225 мг – слабое дофаминергическое действие [45]. В литературе сообщалось, что дофаминергический эффект при использовании высоких доз препарата реализуется в результате блокады транспортера норадреналина в дофаминергических синапсах префронтальной коры, поскольку в этой области мозга обратный захват дофамина осуществляется в большей степени норадреналиновым, чем дофаминовым транспортером [18, 38]. Венлафаксин не взаимодействует с мускариновыми холинергическими, Н1-гистаминергическими, α₁-адренергическими рецепторами *in vitro*, что обуславливает его более благоприятный профиль переносимости по сравнению с ТЦА [27, 29].

Высокая эффективность венлафаксина при купирующем и противорецидивном лечении больных с монополярной депрессией различной степени тяжести (в том числе тяжелых, стационарных форм) была доказана во многих плацебо-контролируемых исследованиях [20, 24, 28, 30, 50]. В большинстве сравнительных исследований, сопоставлявших уровни терапевтического ответа и ремиссии при терапии венлафаксином и другими антидепрессантами, выявлялась сходная эффективность препарата с amitриптилином, кломипрамином, миртазапином, и преимущество в сравнении с имипрамином и некоторыми СИОЗС, в частности, с пароксетином, сертралином, флуоксетином [2]. Вместе с тем, в мета-анализе 63 сравнительных рандомизированных исследований было обнаружено превосходство венлафаксина как над СИОЗС (циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин), так и над ТЦА (амитриптилин, имипрамин, дезипрамин и нортриптилин) по показателю уровня терапевтического ответа (73,7, 61,1 и 57,9% соответственно) [23]. Число пациентов, прервавших терапию в связи с плохой переносимостью, было ниже в группе венлафаксина, чем в группах СИОЗС и ТЦА.

Более поздний мета-анализ сравнительных исследований эффективности венлафаксина, СИОЗС и ТЦА, проведенный M. Vaeg и соавт. [10], показал преимущество венлафаксина не только по уровню терапевтического ответа, но и по частоте достижения ремиссии. По параметрам безопасности и переносимости венлафаксин был сравним с СИОЗС и значительно превосходил ТЦА. В данном мета-анализе также выявлено, что у больных с резистентной депрессией (после нескольких безуспешных курсов тимоаналептической терапии) при применении венлафаксина отмечается более выраженная

редукция симптоматики, чем при использовании бупропиона и СИОЗС (сертралин, флуоксетин, циталопрам и пароксетин) [10]. Основываясь на приведенных данных литературы, некоторые авторы предлагали рассматривать венлафаксин в качестве препарата первого выбора для лечения депрессии [34, 41].

В зарубежных и отечественных исследованиях анализировалась способность венлафаксина воздействовать на тревожную симптоматику в структуре депрессии. В этом отношении заслуживают внимания результаты мета-анализа пяти двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненного J. Davidson и соавт. [17], в котором оценивался не только антидепрессивный, но и анксиолитический эффект венлафаксина по сравнению с флуоксетином у больных с БДР в ходе 6-недельного курса терапии. В работе были выявлены более высокие показатели терапевтического ответа и ремиссий при использовании обоих антидепрессантов по сравнению с плацебо; при этом терапия венлафаксином статистически значимо превосходила терапию флуоксетином по показателям скорости наступления терапевтического ответа и ремиссии, а также степени и скорости редукции психической тревоги. Кроме того, было установлено превосходство венлафаксина над флуоксетином в отношении частоты достижения ремиссии к концу лечения среди пациентов с выраженной тревогой в структуре депрессии (>2 баллов по пункту психической тревоги шкалы депрессии Гамильтона), хотя анализируется динамика лишь одного пункта (психическая тревога) [17]. Таким образом, венлафаксин значительно раньше и полнее, чем флуоксетин, проявлял анксиолитическое действие, и, следовательно, является более эффективным средством для лечения тревожной депрессии.

В открытом сравнительном исследовании эффективности венлафаксина и amitриптилина у больных с тревожными депрессиями, проведенном отечественными авторами [6], было выявлено, что результативность лечения тем или другим препаратом зависит от особенности психопатологической структуры расстройства. В частности, по показателям скорости и уровня терапевтического ответа при тревожно-меланхолическом варианте депрессии более эффективным оказалось применение amitриптилина, при тревожно-адинамическом варианте различий между препаратами не было выявлено, а при тревожно-ипохондрическом варианте депрессии (при котором, наряду с тревожно-депрессивными симптомами, значительное место в клинической картине занимали соматоформные симптомы с ипохондрической фиксацией на них) отмечалось преимущество венлафаксина. Примечательно, что при психометрической оценке тяжести симптоматики (посредством шкал депрессии и тревоги Гамильтона) перед началом лечения наибольшая тяжесть, как по показателям депрессии,

так и тревоги наблюдалась у больных с тревожно-ипохондрическим вариантом депрессии.

Результаты российского многоцентрового постмаркетингового исследования эффективности и безопасности венлафаксина с участием 297 пациентов с депрессией показали, что редукция симптоматики при типичных вариантах депрессивного синдрома (тоскливо-тревожном и тоскливом) опережала таковую при тревожном и астено-депрессивном вариантах депрессии [3]. Однако, несмотря на различия в скорости терапевтического ответа, итоговые результаты через 3 месяца лечения у пациентов с различными синдромальными формами были сходными. Авторы отметили, что снижение показателей шкал депрессии и тревоги Гамильтона происходило практически одновременно. Синхронность антидепрессивного и анксиолитического действия венлафаксина также была выявлена Н.Г. Незнаковым и соавт. [5] при лечении пациентов с тяжелой депрессией и выраженной тревогой: редукция показателей психометрических шкал, использованных для оценки уровня депрессивной и тревожной симптоматики, достигала статистически значимых различий к третьей неделе лечения по сравнению с началом исследования.

По данным С.Н. Мосолова и соавт. [4], при применении венлафаксина у больных с умеренной и тяжелой депрессией значительная редукция тревожной и депрессивной симптоматики отмечалась уже ко второй неделе лечения, благодаря чему исчезала необходимость дополнительного использования транквилизаторов. При этом наблюдалась достаточно высокая переносимость терапии: ни у одного пациента не было зарегистрировано тяжелых нежелательных явлений, в подавляющем большинстве случаев побочные эффекты имели дозозависимый характер и наблюдались, преимущественно, в течение первых двух недель терапии [4].

Возможности применения венлафаксина при терапии широкого спектра тревожных расстройств были изучены во многих исследованиях [19, 56]. Наибольшая доказательная база по купирующей и противорецидивной эффективности препарата накоплена при ГТР, несколько меньшая – при СФ и ПР. Венлафаксин стал первым антидепрессантом, рекомендованным в США для лечения ГТР на основании плацебо-контролируемых и сравнительных исследований, в которых сопоставлялось его действие с другими антидепрессантами, а также буспироном и диазепамом [56].

В ряде работ учитывались не только показатели достижения терапевтического ответа и ремиссии в процессе курсовой терапии больных с ГТР, но и скорость и дозозависимость анксиолитического эффекта венлафаксина [17, 46]. Сообщалось, что различия с плацебо регистрируются чаще всего на второй неделе, однако в полной мере эффективность на протяжении всего периода наблюдения (до 24 нед.)

развивается и сохраняется только при применении более высоких доз (75, 150 или 225 мг/сут) [8, 39].

Дозозависимый характер анксиолитического действия венлафаксина у пациентов с ГТР был подробно изучен в плацебо-контролируемом исследовании, проведенном С.Allgulander и соавт. [8]: в группах с фиксированными дозами препарата 37,5 мг/сут, 75 мг/сут и 150 мг/сут редукция среднего бала по шкале тревоги Гамильтона составляла 61, 68 и 74% соответственно, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 46% [8]. В отношении переносимости было выявлено, что частота возникновения побочных эффектов (таких как тошнота, головокружение, потливость, сухость во рту, запор) обратно коррелировала с длительностью терапии, статистически значимо не коррелировала с дозой препарата и не отличалась от плацебо: для групп плацебо и 37,5, 75 и 150 мг/сут венлафаксина при краткосрочном курсе (8 нед.) она составила – 82, 87, 93, 88% соответственно, при долгосрочном (24 нед.) – 56, 62, 69, 65% соответственно [8].

Противорецидивное действие венлафаксина при ГТР было изучено К.Rickels и соавт. [47] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 18 недель с участием 268 пациентов. В первой (открытой) фазе исследования пациенты принимали в течение 6 месяцев венлафаксин пролонгированного действия, затем (на 2-й фазе) были рандомизированно распределены на две группы в соотношении 3:2 к плацебо. Спустя еще 6 месяцев (на 3-й фазе) группу пациентов, принимавших венлафаксин, вновь рандомизированно разделили в соотношении 1:3 к плацебо. Пациенты, получавшие во 2-й фазе плацебо, продолжили принимать его в 3-й фазе еще в течение 6 месяцев. При анализе полученных данных было выявлено, что частота рецидивов обратно коррелировала с длительностью терапии венлафаксином: среди пациентов, принимавших венлафаксин в течение всего периода исследования, обострения возникали значительно реже, чем среди пациентов, переведенных в группу плацебо через 12 и 6 месяцев исследования (9,8, 32,4 и 53,7% соответственно). Таким образом, длительное применение венлафаксина обеспечивало значительное снижение рецидивов ГТР [47].

ПР с или без агорафобии, по мнению авторов, также поддается терапии венлафаксином в дозах 75–225 мг/сут, что подтверждалось в плацебо-контролируемых исследованиях [12, 33]. В двух сравнительных исследованиях длительностью 12 недель была выявлена сходная эффективность при применении венлафаксина в дозах 75–225 мг/сут и пароксетина в дозе 40 мг со значительным превосходством препаратов над плацебо по показателям уменьшения частоты панических приступов и проявлений тревоги ожидания, а также уровня достижения ремиссии (прекращения панических атак) [32, 43]. В дозе 225 мг/сут венлафаксин даже превзошел

пароксетин при сопоставлении процента пациентов, достигших ремиссии.

Эффективность венлафаксина при фармакотерапии пациентов с СФ также изучалась в нескольких сравнительных исследованиях, в которых были выявлены сходные показатели редукции симптоматики при применении венлафаксина в дозах 75–225 мг/сут и пароксетина в дозах 20–50 мг/сут [7, 33]. Однако пациенты, принимавшие венлафаксин, достоверно чаще достигали ремиссии, чем пациенты, получавшие пароксетин.

Приведенные выше данные подтверждают высокую эффективность венлафаксина как при лечении «чистых» тревожных и депрессивных расстройств, так и при терапии депрессий, сочетающихся с тревожной симптоматикой, в основном определявшейся исследователями dimensionально на основании показателей психометрических шкал. В то же время, лишь в небольшом числе публикаций рассматривались возможности применения препарата у больных с коморбидными состояниями, при которых и депрессивное, и тревожное расстройство в полной мере соответствовали диагностическим критериям современных классификационных систем.

В одном из таких сравнительных плацебо-контролируемых исследований оценивалась эффективность венлафаксина и флуоксетина у 368 пациентов с БДР, среди которых была выделена группа из 92 пациентов с сопутствующим ГТР [53]. В течение 12-недельного периода лечения у пациентов с коморбидным ГТР в группе венлафаксина, в отличие от группы флуоксетина, наблюдалось статистически значимое снижение показателей рейтинговых шкал депрессии и тревоги Гамильтона по сравнению с группой плацебо. Авторы отметили, что в целом скорость терапевтического ответа была ниже у пациентов с коморбидным ГТР, чем без него [53].

G.Perugi и соавт. [42], проанализировав скорость редукции симптоматики при приеме венлафаксина у пациентов с ГТР, коморбидного БДР либо дистимией, заключили, что депрессивные симптомы редуцировались значительно раньше, чем тревожные (8-я и 24-я нед. соответственно). Кроме того, авторами было отмечено, что тревожная симптоматика подвергалась более полной редукции при ГТР с коморбидной дистимией, чем с коморбидным БДР [42].

В недавнем открытом несравнительном исследовании, проведенном А.D.Kulenovic и соавт. [31], было задействовано 30 пациентов с коморбидными депрессией (депрессивный эпизод или рекуррентное депрессивное расстройство) и ГТР. Авторы выявили значительную редукцию среднего балла по всем использованным психометрическим шкалам как при оценке депрессивной, так и тревожной симптоматики, причем к концу лечения у 23,3% больных была установлена ремиссия, у 56,7% – терапевтический ответ, и у 20% – улучшение состояния. Что касается переносимости препарата, то у 80% она

была оценена как «отличная» и у 20% – как «очень хорошая» [31].

Суммируя приведенные литературные данные, можно заключить, что венлафаксин обладает быстрым, мощным и сбалансированным эффектом в отношении редукции симптоматики депрессии и

тревоги наряду с благоприятным профилем переносимости и высоким уровнем безопасности, что обуславливает целесообразность его применения при купирующей и противорецидивной терапии больных с широким кругом депрессивных и тревожных расстройств, в том числе с коморбидной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Венлафаксин (велаксин): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 11. № 2. С. 2–7.
2. Занен П. Применение венлафаксина в терапии психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17. № 1.
3. Краснов В.Н., Крюков В.В. Велаксин® (венлафаксин) в современной терапии депрессий: результаты первого российского многоцентрового исследования эффективности и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2007. № 4. С. 29–32.
4. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Городничев А.В., Тимофеев И.В., Ладыженский М.Я., Сердитов О.В. Клиническая эффективность и переносимость препарата венлафаксин (Велаксин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии // Трудный пациент. 2007. № 11.
5. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Желтякова Ж.А., Виницкая А.Г. Применение велафакса у пациентов с коморбидной депрессией и тревогой // Современная терапия психических расстройств. 2008. № 3. С. 40–43.
6. Шукина Е.П., Бунькова К.М., Изотова Е.А., Гончарова Е.М. Сравнительное исследование эффективности препаратов венлафаксин и amitriptyline у больных с тревожными депрессиями // Российский медицинский журнал. 2012. № 2.
7. Allgulander C. et al. Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine // Human Psychopharmacol. Clin. Experiment. 2004. Vol. 19. N 6. P. 387–396.
8. Allgulander C., Hackett D., Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder // Br. J. Psychiatr. 2001. Vol. 179. N 1. C. 15–22.
9. Altamura A.C. et al. Does comorbid subthreshold anxiety affect clinical presentation and treatment response in depression? A preliminary 12-month naturalistic study // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2004. Vol. 7. N 4. P. 481–487.
10. Bauer M. et al. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. 2009. Vol. 259. N 3. P. 172–185.
11. Blier P., Briley M. The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2011. Vol. 7. Suppl. 1. P. 15–20.
12. Bradwejn J., Emilien G., Whitaker T. Treatment of panic disorder with venlafaxine XR // Br. J. Psychiatry. 2005. Vol. 187. C. 352–359.
13. Brown T.A. et al. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample // J. Abnorm. Psychol. 2001. Vol. 110. N 4. C. 585.
14. Brown T.A., Barlow D.H. A proposal for a dimensional classification system based on the shared features of the DSM-IV anxiety and mood disorders: implications for assessment and treatment // Psychol. Assessment. 2009. Vol. 21. N 3. C. 256.
15. Bukh J.D., Andersen P.K., Kessing L.V. Rates and predictors of remission, recurrence and conversion to bipolar disorder after the first lifetime episode of depression—a prospective 5-year follow-up study // Psychol. Med. 2016. Vol. 46. N 6. C. 1151–1161.
16. Conradi H.J., Ormel J., De Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // Psychol. Med. 2011. Vol. 41. N 6. C. 1165–1174.
17. Davidson J.R.T. et al. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms // Depression Anxiety. – 2002. T. 16. N 1. C. 4–13.
18. Delgado P.L. Depression: the case for a monoamine deficiency // J. Clin. Psychiatr. 2000.
19. Dell'Osso B. et al. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) in anxiety disorders: a comprehensive review of their clinical efficacy // Human Psychopharmacol. Clin. Experiment. 2010. Vol. 25. N 1. P. 17–29.
20. Derivan A., Entsuah A.R., Kikta D. Venlafaxine: measuring the onset of antidepressant action // Psychopharmacology Bull. 1995.
21. Domschke K. et al. Anxious versus non-anxious depression: difference in treatment outcome // J. Psychopharmacol. 2010. Vol. 24. N 4. P. 621–622.
22. Dremencov E., Mansari M., Blier P. Noradrenergic augmentation of escitalopram response by risperidone: electrophysiologic studies in the rat brain // Biol. Psychiatr. 2007. Vol. 61. N 5. P. 671–678.
23. Einarson T.R. et al. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Therapeut. 1999. Vol. 21. N 2. P. 296–308.
24. Entsuah R., Derivan A., Kikta D. Early onset of antidepressant action of venlafaxine: pattern analysis in intent-to-treat patients // Clin. Therapeut. 1998. T. 20. N 3. P. 517–526.
25. Fava M. et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D // Psychol. Med. 2004. Vol. 34. N 7. P. 1299.
26. Fava M. et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report // Am. J. Psychiatr. 2008. Vol. 165. N 3. P. 342–351.
27. Feighner J.P., Entsuah A.R., McPherson M.K. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients // J. Affect. Dis. 1998. Vol. 47. N 1. P. 55–62.
28. Guelfi J.D. et al. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia // J. Clin. Psychiatr. 1995.
29. Holliday S.M., Benfield P. Venlafaxine // Drugs. 1995. Vol. 49. N 2. C. 280–294.
30. Khan A., Fabre L.F., Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients // Psychopharmacol. Bull. 1990. Vol. 27. N 2. P. 141–144.
31. Kulenovic A.D., Kucukalic A., Bravo-Mehmedbasic A.P. Venlafaxine in depressive disorder comorbid with generalized anxiety disorder // Eur. Neuropsychopharmacol. 2014. Vol. 24. P. S466–S467.
32. Lepola U. et al. Venlafaxine XR and paroxetine in the short-term treatment of panic disorder // Eur. Neuropsychopharmacol. 2003. Vol. 13. P. S378.
33. Liebowitz M.R. et al. A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder // J. Clin. Psychiatr. 2005. Vol. 66. N 2. C. 238–247.
34. Llorca P.M., Fernandez J.L. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: clinical efficacy, tolerability and cost-effectiveness vs. venlafaxine extended-release formulation // Int. J. Clin. Practice. 2007. Vol. 61. N 4. P. 702–710.
35. Middeldorp C.M. et al. Anxiety and depression in children and adults: influence of serotonergic and neurotrophic genes? // Genes, Brain Behav. 2010. Vol. 9. N 7. P. 808–816.
36. Montgomery S.A. et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence // Int. Clin. Psychopharmacol. 2007. Vol. 22. N 6. C. 323–329.
37. Montoya A. et al. The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety // Neuropsychiatr. Dis. Treatment. 2016. Vol. 12. P. 541.
38. Moron J.A. et al. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines // J. Neurosci. 2002. Vol. 22. N 2. P. 389–395.
39. Nutt D.J. Care of depressed patients with anxiety symptoms // J. Clin. Psychiatr. 1999.
40. Papakostas G.I., Fan H., Tedeschi E. Severe and anxious depression: combining definitions of clinical sub-types to identify patients differentially responsive to selective serotonin reuptake inhibitors // Eur. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 22. N 5. P. 347–355.
41. Perahia D.G.S. et al. Switching to duloxetine in selective serotonin reuptake inhibitor non- and partial-responders: effects on painful physical symptoms of depression // J. Psychiatr. Res. 2009. Vol. 43. N 5. P. 512–518.
42. Perugi G. et al. Open-label evaluation of venlafaxine sustained release in outpatients with generalized anxiety disorder with comorbid major depression or dysthymia: effectiveness, tolerability and predictors of response // Neuropsychobiol. 2002. Vol. 46. N 3. P. 145–149.
43. Pollack M. et al. A comparison of venlafaxine XR and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder // Neuropsychopharmacol. 2004. Vol. 29. P. 201–202.

44. Rao S. Anxious depression: clinical features and treatment // *Curr. Psychiatry Rep.* 2009. Vol. 11. N 6. С. 429–436.
45. Redrobe J.P. et al. Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity // *Psychopharmacol.* 1998. Vol. 138. N 1. P. 1–8.
46. Rickels K. et al. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder // *Am. J. Psychiatr.* 2000. Vol. 157. N 6. P. 968–974.
47. Rickels K. et al. Time to relapse after 6 and 12 months' treatment of generalized anxiety disorder with venlafaxine extended release // *Arch. Gen. Psychiatr.* 2010. Vol. 67. N 12. P. 1274–1281.
48. Rush A.J. The varied clinical presentations of major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 68. P. 4–10.
49. Sanderson W.C., Beck A.T., Beck J. Syndrome comorbidity in patients with major depression // *Am. J. Psychiatry.* 1990. Vol. 147. P. 1025–1028.
50. Schweizer E. et al. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991. Vol. 11. N 4. P. 233–236.
51. Scott K.M. et al. Depression–anxiety relationships with chronic physical conditions: results from the World Mental Health Surveys // *J. Affect. Dis.* 2007. Vol. 103. N 1. P. 113–120.
52. Seo H.J. et al. Distinctive clinical characteristics and suicidal tendencies of patients with anxious depression // *J. Nerv. Mental Dis.* 2011. Vol. 199. N 1. P. 42–48.
53. Silverstone P.H., Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2001.
54. Smith D. et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis // *Br. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 180. N 5. P. 396–404.
55. Stahl S.M., Mendels J., Schwartz G.E. Effects of reboxetine on anxiety, agitation, and insomnia: results of a pooled evaluation of randomized clinical trials // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 22. N 4. P. 388–392.
56. Thase M.E. Treatment of anxiety disorders with venlafaxine XR // *Exp. Rev. Neurotherapeutics.* 2006. Vol. 6. N 3. P. 269–282.
57. Whiteford H.A. et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet.* 2013. Vol. 382. N 9904. P. 1575–1586.
58. Wiethoff K. et al. Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project // *J. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 71. N 8. P. 1047–1054.
59. World Health Organization et al. Depression and other common mental disorders: global health estimates, 2017.

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЛАФАКСИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Т.И. Вазагаева, А.И. Федорова

В статье освещаются некоторые проблемы фармакотерапии антидепрессантами больных с коморбидными депрессией и тревогой, приводятся результаты клинических исследований эффективности применения венлафаксина при лечении больных с различными расстройствами тревожно-депрессивного спектра, в том числе сочетанной депрессивной и тревожной патологией. Проведенный анализ

литературных данных указывает на высокую антидепрессивную и анксиолитическую активность венлафаксина наряду с благоприятным профилем переносимости.

Ключевые слова: венлафаксин, антидепрессанты, коморбидные депрессивные и тревожные расстройства.

VENLAFAXINE IN THE TREATMENT OF COMORBID DEPRESSIVE AND ANXIOUS DISORDERS

T.I. Vazagayeva, A.I. Fedorova

The authors highlight a number of issues associated with using antidepressants in the treatment of comorbid depression and anxiety and review the results of clinical investigations concerning efficacy of venlafaxine in the treatment of patients with various disorders of anxious-depressive spectrum including combinations of depressive and

anxious disorders. Analysis of literature shows prominent antidepressive and anxiolytic properties of venlafaxine, and good tolerability profile of this medication.

Key words: venlafaxine, antidepressants, comorbid depressive and anxious disorders.

Вазагаева Тамара Иродионовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения новых средств и методов терапии отдела пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vazagaeva@mail.ru

Федорова Анастасия Игоревна – аспирант отделения новых средств и методов терапии отдела пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: fedorova.anastasya@gmail.com