Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №11, вып. 2, с. 14–21
https://doi.org/10.17116/jnevro202312311214

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 11, issue 2, pp. 14–21
https://doi.org/10.17116/jnevro202312311214

Опыт клинического применения флувоксамина для лечения коморбидной депрессии в детском и подростковом возрасте

© А.В. ГОРЮНОВ, Н.И. ГОЛУБЕВА, О.В. ШУШПАНОВА

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Установление частоты применения флувоксамина у детей и подростков в условиях стационара с оценкой возможности его применения для лечения депрессии в структуре коморбидных расстройств различного генеза.

Материал и методы. Для оценки частоты назначения флувоксамина были проанализированы 195 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в детском отделении ФГБНУ НЦПЗ в 2023 г. Для оценки динамики депрессии в процессе лечения флувоксамином была сформирована клиническая группа из 12 пациентов в возрасте от 10 до 15 лет (средний — 13,1±3,6 года), получавших препарат флувоксамин для лечения депрессии, коморбидной обсессивно-компульсивному и тревожно-фобическому синдромам в рамках шизотипического расстройства и расстройств настроения. Использовались клинико-психопатологический, психометрический (шкала для оценки депрессии Гамильтона, HDRS) и статистический методы исследования.

Результаты. Всего за 2023 г. препарат флувоксамин назначался 20% (n=37) от всех находящихся в стационаре пациентов детского возраста (от 7 до 16 лет). Все обследованные получали комбинированную терапию. Терапевтической мишенью являлась коморбидная депрессивная, обсессивно-компульсивная и тревожная симптоматика, развивающаяся в структуре нозологически разнородных состояний, с доминированием расстройств шизофренического спектра. В клинической группе в течение 4 нед лечения препаратом флувоксамин, в том числе в сочетании с атипичными нейролептиками, отмечалась достоверная редукция депрессивной симптоматики по шкале HDRS (p<0,05). Нежелательные явления при проведении комплексной терапии выявлены у 20% пациентов, но были нетяжелыми, не требовали отмены терапии и были недостоверно связаны с применением флувоксамина.

Заключение. Применение препарата флувоксамин обеспечивает редукцию депрессивной симптоматики в рамках различных нозологий и характеризуется достаточной безопасностью. Разнообразие терапевтических эффектов (антидепрессивный, противотревожный, когнитотропный) препарата флувоксамин, безусловно, является значительным преимуществом флувоксамина для применения в детском возрасте.

Ключевые слова: *депрессия, детский возраст, подростковый возраст, терапия, флувоксамин.*

Информация об авторах:
Горюнов А.В. — https://orcid.org/0000-0002-2851-8843
Голубева Н.И. — https://orcid.org/0000-0002-1700-5292
Шушпанова О.В. — https://orcid.org/0000-0003-3484-3447
Автор, ответственный за переписку: Горюнов А.В. — e-mail: alvgor21@yandex.ru

Как цитировать:
Горюнов А.В., Голубева Н.И., Шушпанова О.В. Опыт клинического применения флувоксамина для лечения коморбидной депрессии в детском и подростковом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(11 вып. 2):14–21. https://doi.org/10.17116/jnevro202312311214

Experience of clinical use of fluvoxamine for the treatment of comorbid depression in childhood and adolescence

© A.V. GORYUNOV, N.I. GOLUBEVA, O.V. SHUSHPANOVA

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To identify the frequency of administration of fluvoxamine, to determine the main targets of the drug and the expediency of its use in depression of various genesis in children and adolescents.

Material and methods. To assess the frequency of prescribing fluvoxamine, 195 medical histories of patients who were inpatients in the children's department of the Mental Health Research Center in 2023 were analyzed. To assess the dynamics of depression during treatment with fluvoxamine, a clinical group was formed of 12 patients aged 10 to 15 years (age 13.1±3.6 years) who received fluvoxamine for the treatment of depression with comorbid obsessive-compulsive and anxiety-phobic disorders. Clinical and psychopathological, psychometric (Hamilton Depression Rating Scale — HDRS) and statistical research methods were used.

Results. In total, in 2023, fluvoxamine was received by 20% (*n*=37) of all inpatient patients of child age (from 7 to 16 years). All patients received combination therapy. The therapeutic targets were comorbid depressive, obsessive-compulsive and anxiety symptoms developing in the structure of nosologically heterogeneous states, with the dominance of schizophrenic spectrum disorders. Against the background of the use of the drug fluvoxamine for 4 weeks in the clinical group, there was a significant reduction in depressive symptoms on the HDRS. Adverse events during complex therapy were observed in 20% of patients, but were not severe, did not require discontinuation of therapy and were unreliably associated with the use of fluvoxamine.
Conclusion. The use of the fluvoxamine provides reduction of depressive symptoms within the framework of various nosologies, and is characterized by sufficient safety. The variety of therapeutic targets of the fluvoxamine, including antidepressant, anti-anxiety, cognitive effects, is certainly a significant advantage of the studied fluvoxamine for use in childhood.

Key words: *depression, child, adolescence, treatment, fluvoxamine.*

Information about the authors:
Goryunov A.V. — https://orcid.org/0000-0002-2851-8843
Golubeva N.I. — https://orcid.org/0000-0002-1700-5292
Shushpanova O.V. — https://orcid.org/0000-0003-3484-3447
Corresponding author: Goryunov A.V. — e-mail: alvgor21@yandex.ru

To cite this article:
Goryunov AV, Golubeva NI, Shushpanova OV. Experience of clinical use of fluvoxamine for the treatment of comorbid depression in childhood and adolescence. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(11 vyp 2):14–21. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312311214

Актуальность изучения возможностей использования антидепрессантов, применяемых у взрослых, в подростковом и детском возрасте определяется высокой частотой развития депрессий в этой возрастной популяции, их ассоциированностью с риском суицидального и аутоагрессивного поведения, значительным снижением качества жизни. Неразработанность терапевтических подходов, отсутствие современных стандартов лечения с использованием наиболее безопасных и эффективных препаратов делают решение этой проблемы особенно востребованным [1, 2]. Распространенность депрессии в детско-подростковой популяции колеблется в широких пределах — от 5 до 38% [3, 4]. При этом устойчивая тенденция роста распространенности депрессивных расстройств отмечается на протяжении последних трех десятилетий [2, 5, 6].

В России за последние 20 лет показатель первичной заболеваемости шизоаффективными и аффективными расстройствами у детей (0—14 лет) увеличился на 130,6%, а у подростков (15—16 лет) — на 124,6%. Также вырос показатель общей заболеваемости шизоаффективными и аффективными психозами: у детей (0—14 лет) на 59,7%, у подростков (15—16 лет) на 77,2%. Показатель первичной заболеваемости аффективными непсихотическими заболеваниями у детей не изменился, в то время как у подростков увеличился на 113,% [7, 8].

Стремительное повышение распространенности и выявляемости депрессии в последние десятилетия связано как с реальным увеличением заболеваемости, так и с такими факторами, как патоморфоз психических расстройств, который привел к уменьшению частоты выраженных форм и увеличению непсихотических, в частности депрессивных и тревожно-депрессивных, вариантов [1, 2]. Немаловажную роль играет и отсутствие единых подходов к оценке и квалификации депрессии. Также можно отметить культивирование гедонистических мотивов в жизни и деятельности современного человека, что, по-видимому, снижает порог морбидности при ранее личностно преодолимых трудностях психофизической адаптации. Возможно, с этим связано и наиболее частое выявление среди жалоб больных ангедонии, и учащение суицидального поведения. Так, установлено, что суицидальные попытки совершают от 25 до 50% из тех подростков, кто страдал аффективным расстройством, что во много раз превышает данные по общей популяции (0,6%) [9].

Превалирующий ранее взгляд, что подавляющее большинство (90—95%) подростковых депрессий полностью разрешается в течение 2 лет, опровергается катамнестическими исследованиями, показавшими, что в 50—75% случаев депрессии рецидивируют в ближайшие годы [10].

При обследовании более 150 тыс. подростков в среднем у 13% был выявлен один или несколько эпизодов депрессии за предшествующий год, но только около 40% из них получали лечение [11].

Одной из наиболее актуальных и сложных остается проблема лечения депрессивных состояний в детско-подростковом возрасте. Это связано, с одной стороны, с полиморфизмом и изоморфизмом клинической симптоматики и соответственно сложностью их дифференциальной диагностики и выбором адекватной терапии, а с другой — с особой осторожностью, которую надо соблюдать при назначении фармакотерапии в этой возрастной популяции [12]. Сочетание в детско-подростковом возрасте в клинической картине большинства психических заболеваний нескольких психопатологических синдромов требует назначения комбинированной терапии антидепрессантами, анксиолитиками и нейролептиками. В связи с этим применяемым в педиатрической практике препаратам необходим благоприятный профиль межлекарственного взаимодействия при минимуме нежелательных симптомов, возникающих при совместном назначении нескольких препаратов [13]. В детском возрасте наиболее часто встречается депрессия в сочетании с обсессивно-компульсивным (ОКР) и тревожно-фобическим расстройствами, поэтому наиболее оптимальными для лечения депрессий детского возраста являются антидепрессанты с тимолептическими и одновременно с анксиолитическими свойствами. При этом они должны обладать широким терапевтическим окном, не вызывать значительных побочных эффектов и резистентности к терапии, хорошо переноситься, не угрожать инверсией аффекта в процессе длительного противорецидивного применения [12]. Всем этим

критериям соответствует известный современный антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) флувоксамин.

Препарат широко применяется психиатрами и врачами общей практики в качестве основного средства терапии депрессивных, тревожно-фобических расстройств, ОКР, а также булимии психогенного генеза. В ряде исследований были доказаны высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность флувоксамина в средней терапевтической дозировке 50—100 мг/сут, что делает его препаратом выбора в лечении депрессии и тревожных расстройств среди как взрослых пациентов, так и больных детского и подросткового возраста [14—17]. Самым распространенным побочным симптомом, отмечавшимся в среднем у 16% пациентов, являлась тошнота. Флувоксамин оказался безопасным во всех возрастных группах детей, а также у пациентов с легкими сердечно-сосудистыми заболеваниями и эпилепсией [18—20].

Флувоксамин был первым СИОЗС, одобренным FDA для использования в детском возрасте. Рандомизированное двойное слепое исследование 128 детей и подростков в возрасте 6—17 лет (из них свыше 70% составляли дети до 12 лет) с социофобией, тревожно-фобическим и генерализованным тревожным расстройствами показало, что в результате терапии флувоксамином улучшение по шкале общего клинического впечатления (CGI) <4 было отмечено у 76% обследованных. Также было показано, что на протяжении динамического наблюдения симптомы тревоги оставались низкими у 94% пациентов [19]. Флувоксамин относительно безопасен при передозировке, что важно в терапии пациентов детского и подросткового возраста. Данные, полученные постмаркетинговым наблюдением в течение 17 лет у 28 млн пациентов, находящихся на терапии флувоксамином, демонстрируют отсутствие таких побочных явлений, как мания, серотониновый синдром, нарушения сна и судороги, а также очень низкий уровень суицидального поведения [21].

Данные зарубежных публикаций, посвященных сравнению эффективности антидепрессантов, подтверждают наилучший фармакологический эффект препаратов СИОЗС, в том числе флувоксамина, в лечении депрессивных состояний детей и подростков различной степени тяжести [22—26]. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности флувоксамина и кломипрамина [22]. Было выявлено, что флувоксамин превосходил по эффективности кломипрамин по оценке всех используемых рейтинговых клинических шкал, причем пациентам, принимающим кломипрамин, потребовалась дополнительная терапия анксиолитическими препаратами. Флувоксамин, в отличие от кломипрамина, не оказывал значительного влияния на ЭКГ или лабораторные показатели, вегетативные функции [22].

В детском возрасте быстрое достижение максимальной эффективности лекарственной терапии наиболее актуально, так как чем больше выраженность и длительность психопатологической симптоматики, тем больший период нормального развития вырезан из жизни ребенка, тем глубже социальная и учебная дезадаптация, в свою очередь влекущая за собой вторичные депрессивные и постстрессовые расстройства [27]. При этом для психиатрии детского возраста приоритетной задачей является не только купирование психопатологической симптоматики, но и сохранение/восстановление когнитивного функционирования. Учитывая деструктивное влияние депрессии на развитие ребенка, снижение качества жизни и высокую степень социальной дезадаптации, наиболее подходящими для решения данной задачи будут являться препараты, которые обладают прокогнитивной активностью [27—29]. Это особенно актуально для психиатрии детского возраста, ведь именно в этот возрастной период сохранение высокого функционирования является залогом дальнейшего благоприятного прогноза, а наличие при депрессии когнитивных нарушений ухудшает терапевтический прогноз [28]. В этом аспекте становится чрезвычайно востребованным обнаруженный у флувоксамина прокогнитивный эффект. Уникальность флувоксамина состоит в его дополнительных свойствах, основанных на том, что он является агонистом сигма-1-рецепторов головного мозга, связанных со стимуляцией нейротрофических факторов и ростом нейронов с увеличением нейрональных связей, что проявляется отчетливым ноотропным прокогнитивным действием препарата [29]. Результаты исследования применения флувоксамина в течение 24 нед в дозах от 50 до 100 мг/сут свидетельствовали о способности флувоксамина оказывать терапевтическое воздействие на исполнительные функции, которые связаны с целеполаганием, дифференциацией когнитивных процессов и интеграцией поведения, а также на повышение вербальной беглости у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством [29].

Несмотря на клинические данные, полученные как в нашей стране, так и за рубежом, показывающие высокую антидепрессивную эффективность СИОЗС, в частности флувоксамина, у детей и подростков [11—13, 23, 26], флувоксамин в возрасте от 6 до 17 лет рекомендован для лечения только ОКР. Поэтому накопление данных о возможности применения флувоксамина для лечения депрессии у детей является актуальным для обеспечения наиболее эффективной и безопасной терапии.

Цель исследования — установление частоты применения флувоксамина у детей и подростков в условиях стационара с оценкой возможности его применения для лечения депрессии в структуре коморбидных расстройств различного генеза.

Материал и методы

Для оценки частоты назначения флувоксамина были проанализированы истории болезни всех пациентов, находившихся на стационарном лечении в детском отделении ФГБНУ НЦПЗ в 2023 г.

Отдельно для оценки эффективности препарата флувоксамин в отношении депрессивной симптоматики у детей и подростков была сформирована клиническая группа из 12 пациентов в возрасте от 10 до 15 лет (средний — 13,1±3,6 года) с депрессивной и обсессивно-компульсивной симптоматикой в рамках различных нозологий, получавших терапию как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Депрессивный эпизод у 7 пациентов диагностирован в структуре шизотипического расстройства. В 5 случаях депрессивный эпизод развивался в рамках депрессивного эпизода (F32), коморбидного ОКР.

Критерии включения: возраст от 10 до 15 лет, соответствие симптомов критериям Депрессивного эпизода (F32) в сочетании с ОКР, выраженность депрессии не менее 16 баллов по шкале депрессий Гамильтона (HDRS).

Критерии невключения: текущее органическое заболевание ЦНС, расстройства галлюцинаторно-бредового регистра, предполагающие наличие других расстройств шизофренического спектра, наличие соматической патологии, затрудняющей исследование.

Использовались клинико-психопатологический, психометрический и статистический методы исследования.

Флувоксамин в соответствии с зарегистрированными показаниями и режимом дозирования назначался от 1 до 3 раз в сутки, начиная с 25 мг вечером. При отсутствии индивидуальной непереносимости на следующий день доза увеличивалась до 50 мг/сут. В последующие дни доза увеличивалась ступенчато по 25—50 мг в неделю до достижения терапевтического эффекта. Пациенты с расстройствами шизофренического спектра получали препарат флувоксамин в сочетании с нейролептиками. Больные с аффективным расстройством получали флувоксамин в качестве монотерапии. Оценка состояния проводилась на момент включения в группу наблюдения, на 2, 3 и 4-й неделях терапии с использованием шкалы HDRS.

Статистическая оценка осуществлялась с помощью анализа MicrosoftExcel 2010 после формализации и преобразования полученных данных в электронные таблицы. Сравнение частот данных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при $p \leqslant 0{,}05$.

Исследование соответствовало всем положениям Хельсинкской декларации и получило одобрение в локальном Этическом комитете, протокол №915 от 23.05.2023.

Результаты

Из 195 пациентов, прошедших стационарное лечение в детском отделении, флувоксамин был включен в схему терапии почти 20% (n=37). Терапевтическими мишенями при назначении флувоксамина были депрессивные симптомы в сочетании с тревожно-фобическими, ОКР в структуре нозологически различных заболеваний **(табл. 1)**.

***Таблица 1.* Диагностическое распределение пациентов, получающих флувоксамин**

***Table 1.* Diagnostic distribution of patients receiving fluvoxamine**

Диагноз (МКБ-10)	Пациенты (n=37) (%)
Шизотипическое расстройство (F21)	
психопатоподобное (F21.4)	9 (24,3)
неврозоподобное (F21.3)	5 (13,5)
личностное (F21.8)	3 (8,1)
Шизофрения (F20)	
недифференцированная (F20.3)	6 (16,2)
детский тип (F20.8)	2 (5,4)
период наблюдения менее 1 года (F20.09)	1 (2,7)
Шизоаффективный психоз, депрессивный тип (F25.1)	5 (13,5)
Неравная анорексия (F50.0)	1 (2,7)
Атипичный аутизм (F84.1)	3 (8,1)
Депрессивный эпизод (F32.1)	2 (5,4)

Как показывают полученные данные, флувоксамин был одним из самых назначаемых антидепрессантов и применялся при широком круге психической патологии. Наиболее часто флувоксамин назначался при наличии сочетанных депрессивных и тревожно-фобических симптомов, возникающих в структуре расстройств шизофренического спектра (n=31). Ретроспективное изучение динамики состояния не выявило усиления продуктивной шизофренической симптоматики ни в одном случае, что подтверждает данные ряда работ о низкой возможности потенцирования флувоксамином психотических расстройств [21, 30]. Пациенты с расстройствами шизофренического спектра получали флувоксамин в комплексной терапии с клозапином (n=6), оланзапином (n=8), арипипразолом (n=3), рисперидоном (n=8), луразидоном (n=6). В течение первых 1—2 нед подбирались индивидуальные дозы антипсихотиков. В этот период флувоксамин назначался пациентам в дозе 50 мг/сут, 1 раз вечером. После появления тенденции к редукции психопатоподобной, субпсихотической продуктивной симптоматики дозировка флувоксамина увеличивалась до 100 мг/сут.

При шизотипическом расстройстве дозировка варьировала от 75 до 100 мг/сут, разделенная на 2 приема, с максимальной дозой в вечернее время. При депрессивном эпизоде дозировка достигала 100 мг/сут. Выбор дозировки зависел в первую очередь от возраста (физиологических особенностей) пациента и выраженности депрессивной симптоматики.

Для оценки эффективности флувоксамина в отношении депрессивных симптомов из стационарных и амбулаторных больных была сформирована клиническая группа из 12 пациентов в возрасте от 10 до 15 лет (средний — 13,1±3,6 года) с диагнозом «депрессивный эпизод» (F32.1). У 7 пациентов депрессивный эпизод развивался в структуре шизотипического расстройства (F21), у 5 — в рамках расстройств настроения (F32).

Пациентам с шизотипическим расстройством флувоксамин назначался совместно с луразидоном (n=4), рисперидоном (n=3), алимемазином (n=5). В случаях депрессии в рамках аффективного расстройства флувоксамин назначался в виде монотерапии.

Обсессии у обследованных детей преимущественно персистировали задолго до развития депрессии, в рамках ананкастного радикала личности. Клинически очерченное ОКР у пациентов с шизотипическим расстройством отмечалось в течение 6—12 мес до развития депрессии, а у пациентов с коморбидным расстройством настроения симптомы развивались параллельно, в течение 1—3 мес. Депрессия только в 2 случаях развивалась остро, после стрессовой ситуации в школе. В остальных случаях симптомы нарастали медленно, более полугода, в большинстве случаев незаметно для окружающих и самого пациента. На фоне гипотимии на передний план выступали когнитивные расстройства, которые быстро приводили к снижению успеваемости. Ощущение неясного дискомфорта и нарастающее несоответствие требованиям родителей и учителей сопровождалось появлением чувства вины и безнадежности, усилением тревоги с явлениями соматизации и дисфории, идеями несостоятельности, что сопровождалось несуицидальным самоповреждающим поведением и суицидальными мыслями. В $^1/_3$ случаев была выявлена связь с длительной психотравмирующей ситуацией (буллинг, сложные отношения в семье).

Тимический компонент депрессии был представлен сочетанным аффектом с преобладанием тревожно-меланхолического и тоскливо-дисфорического аффектов. Гипотимия преимущественно проявлялась жалобами на «грусть», «скуку», «ничего не интересно», «все надоело». Пациенты негативно оценивали свое прошлое, настоящее и будущее: «все напрасно, ничего не получится, ничего не хочу делать, неинтересно». Помимо этого, в клинической картине состояния отчетливо проявлялись астения, адинамия, когнитивные и психосоматические нарушения. У $^1/_3$ подростков выявлялись обсессивно-компульсивные симптомы, в том числе навязчивые сомнения в собственной внешности с формированием дисморфофобии.

В 80% случаев присутствовали соматические жалобы в виде хронических головных болей, энтероалгий, тошноты, потери аппетита и снижения вкусовых ощущений. Часто встречались астенические и апатические симптомы в виде слабости, вялости, безволия, а также головной боли без определенной локализации, головокружения, отсутствия энергии в утренние часы. В $^1/_2$ случаев появлялись избирательность в еде, предпочтение фастфуда обычной возрастной пище.

В 3 случаях у девочек пубертатного возраста имели место расстройства приема пищи в связи со снижением витальных ощущений голода и насыщения. У всех пациентов группы наблюдения (n=12) отмечались нарушения сна с трудностями засыпания, в 8 случаях имели место нарушения ночного сна со смещением времени сна на дневные часы при устойчивой бессоннице ночью.

У старших подростков клиническая картина часто была замаскирована особенностями пубертатного периода, когда на первый план выходили подростковые реакции, такие как дисморфофобия, реакция группирования и эмансипации, что сопровождалось употреблением психоактивных веществ и алкоголя, уходами из дома. Однако при целенаправленном расспросе выявление депрессии не составляло труда. Несуицидальное самоповреждающее поведение нередко сопровождалось навязчивым компонентом. Самоповреждения преимущественно наносились на руках и ногах с целью заглушить душевную боль, отвлечься от тяжелого душевного состояния, не имели суицидальной направленности.

Оценка тяжести депрессивного эпизода по шкале HDRS до лечения и в процессе 4-недельной терапии флувоксамином представлена в **табл. 2.**

Среднее значение HDRS в общей выборке до начала лечения составило 28,1±3,2 балла, что соответствует депрессивному эпизоду тяжелой степени.

Динамика состояния в группе показывает, что в первые 2 нед снижение показателей шкалы HDRS происходило в основном за счет улучшения ночного сна, снижения тревоги, повышения активности в общении, при этом сохранялась тревожность в отношении собственного здоровья, в некоторых случаях усиливались ипохондрические жалобы. В течение 4 нед наблюдения достоверная редукция симптоматики отмечалась по большинству показателей, но максимальная динамика отмечалась по показателям «депрессивное настроение», «тревога», «нарушения сна» **(см. табл. 2)**.

Учитывая нозологическую гетерогенность группы, включающую шизотипическое расстройство, были проанализированы дополнительные пункты шкалы HDRS,

Таблица 2. **Динамика показателей шкалы HDRS у пациентов с депрессией детского и подросткового возраста**
Table 2. **Dynamics of indicators of the HDRS scale in patients with depression of childhood and adolescence**

Симптом по HDRS (баллы)	До лечения	2-я неделя терапии	3-я неделя терапии	4-я неделя терапии
Депрессивное настроение (0—4)	2,6	2,2	2,4	1,8#
Чувство вины (0—4)	2,2	2,4	1,8	1,2#
Суицидальное поведение (0—4)	1,9	2,0	1,4	0,8*
Бессонница ранняя (трудности при засыпании) (0—2)	1,8	1,0	0,8	0,4*
Бессонница средняя (пробуждения по ночам) (0—2)	1,2	0,8	0,6	0,4*
Бессонница поздняя (ранние пробуждения) (0—2)	1,5	0,8	0,6	0,3*
Работа и другая активность (учеба) (0—4)	2,4	2,8	2,5	2,1
Заторможенность (0—4)	2,5	2,1	2,0	2,0
Тревога (волнение, ажитация) (0—2)	2,0	1,4	0,8	0,6*
Психическая тревога (0—4)	2,6	2,0	2,0	1,6#
Соматическая тревога (0—4)	1,8	1,2	1,2	0,8*
Соматические симптомы (желудочно-кишечный тракт) (0—2)	0,7	0,6	0,6	0,5
Соматические симптомы (общие) (0—2)	1,3	1,2	1,0	0,6*
Генитальные симптомы (0—2)	0,0	0,0	0,0	0,0
Ипохондрия (0—4)	1,4	1,2	1,2	1,0
Потеря веса (0—2)	0,8	0,2	0,0	0,0
Сознание болезни (0—2)	1,4	1,5	0,9	1,0
Общий балл	28,1	23,8	19,6	15,1*

Примечание. * — достоверность различий, $p \leqslant 0{,}05$; # — достоверность различий на уровне тенденции $0{,}05 < p \leqslant 0{,}09$.
Note. * — significance of differences, $p \leqslant 0.05$; # — significance of differences at the trend level $0.05 < p \leqslant 0.09$.

Таблица 3. **Динамика изменений дополнительных симптомов по шкале HDRS в процессе терапии флувоксамином**
Table 3. **Dynamics of changes in additional symptoms on the HDRS scale during fluvoxamine therapy**

Пункт шкалы HDRS (баллы)	До лечения	2-я неделя терапии	3-я неделя терапии	4-я неделя терапии
Деперсонализация (0—4)	2,2	1,4	1,4	1,2
Параноидные симптомы (0—3)	2,1	1,8	1,8	1,4
Обсессивно-компульсивные расстройства (0—2)	1,2	1,0	1,0	0,8

отражающие наличие деперсонализационных нарушений, параноидных симптомов и ОКР **(табл. 3)**.

В процессе терапии флувоксамином отмечалось отчетливое снижение выраженности идей особого отношения и явлений деперсонализации, в то время как обсессивно-компульсивная симптоматика редуцировалась в меньшей степени. Важно отметить, что у больных с шизотипическим расстройством на фоне приема флувоксамина не отмечалось усиления характерных для этого расстройства аттенуированных психотических симптомов.

За время терапии флувоксамином в группе наблюдения нежелательные явления в виде жалоб на тошноту в 1-ю неделю терапии отмечались у 25% (n=3) пациентов. У 1 пациента дважды отмечались обморочные состояния без изменения артериального давления. Все нежелательные явления были нетяжелыми, не требовали отмены терапии. Учитывая комбинированность терапии у данных пациентов, не представляется возможным утверждать о достоверной связи нежелательных явлений с применением флувоксамина.

Обсуждение

Высокая частота назначения флувоксамина стационарным больным детского возраста отражает уровень доверия клиницистов к данному антидепрессанту. В результате проведенного наблюдательного исследования применения препарата флувоксамин для лечения депрессии в детском и подростковом возрасте была продемонстрирована его эффективность в отношении депрессивной симптоматики различной степени тяжести и нозологической принадлежности, что ранее подчеркивалось другими исследователями [22—26]. В нашем наблюдении флувоксамин зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство с минимальными лекарственными взаимодействиями и наименьшим количеством побочных эффектов, в частности в виде непродолжительной тошноты у части больных выборки. По данным регулярного наблюдения, отраженного в историях болезни, при терапии флувоксамином отсутствовали такие побочные эффекты, как мания, серотониновый синдром, нарушения сна, увеличение интервала QT и лабильность частоты сердечных сокращений, а также отмечался низкий уровень суицидального поведения, как и в аналогичных клинических испытаниях [18—21, 31, 32]. Препарат хорошо сочетался с другими средствами психофармакотерапии, чаще нейролептической группы, повышая эффективность и помогая преодолевать фармакологическую резистентность в случаях тяжелого течения психической патологии у больных с заболеваниями шизофренического спектра. Особенно следует выделить хорошее взаимодействие флувоксамина с атипичными нейролептиками, совместное применение с которыми позволяло достичь необходимого терапевтического эффекта с назначением значительно меньших дозировок антипсихотиков, что сопоставимо с данными похожих клинических исследований [33—35]. Различия в терапевтическом эффекте флувоксамина при лечении депрессии могут зависеть от многих причин, в том числе от тяжести депрессии, остроты состояния больного на момент начала лечения, принадлежности той или иной нозологии, наличия коморбидной симптоматики. В сравнении с большинством предшествующих работ [25, 27, 36] в данном исследовании преимущественно использовались меньшие дозировки флувоксамина (не более 100 мг/сут). Тем не менее можно отметить общую положительную динамику изменений клинических проявлений у всех больных, в ряде случаев достигающей уровня терапевтической ремиссии. Уже на 1-й неделе приема флувоксамина отмечались снижение интенсивности тревоги, депрессивного аффекта и дисфории, частичная редукция вегетососудистых и соматоформных расстройств, мигренозных состояний, улучшение качества сна и удовлетворенности сном. Первые минимальные терапевтические улучшения наступали на 3—5-й день приема препарата в начальной суточной дозировке 50 мг/сут. У больных не регистрировалось таких побочных эффектов лечения, как дерматит, бессонница, гиперактивность, беспокойство и тремор, что было отмечено и другими исследователями [25]. Клинические улучшения у пациентов с депрессивным эпизодом тяжелой степени с наличием антивитальных и суицидальных идей происходили к концу 2-й недели терапии. Становились более «блеклыми» антивитальные мысли, теряли прежнюю аффективную «заряженность» мысли о собственной неполноценности и бессмысленности жизни, так называемый комплекс деморализации утрачивал доминирующую позицию в сознании больного, исчезало желание наносить самоповреждения. Пациенты становились более равнодушными к прежним «неразрешимым проблемам», отрицали суицидальные мысли или намерения, что позволяло говорить о снижении суицидального риска. Пациенты демонстрировали повышение психической и двигательной активности, проявляли интерес к чтению, прогулкам, общению со сверстниками, появлялись круг интересов и «планы на будущее». Психическое состояние на этом этапе лечения можно назвать «нестойким улучшением», так как были возможны флюктуация и нестабильность аффекта. Подобно исследованиям, описанным в других работах [15, 17, 18], после 2-й недели терапии достоверно улучшалось настроение, снижалась тревога, уменьшались идеи самоуничижения, в то время как апатоабулические и астенические симптомы заметно уменьшались только к концу 4-й недели терапии флувоксамином. Следует отметить, что к концу наблюдения у больных с депрессивным эпизодом появлялась частичная критика к своему состоянию, не отмечалось самоповреждений, суицидальных мыслей, но сохранялись антивитальные высказывания о бессмысленности или бесперспективности жизни. Также

сохранялась реактивная эмоциональная лабильность с плаксивостью, с длительной фиксацией на неприятных переживаниях.

Специального изучения различий динамики состояния пациентов из разных нозологических групп в данном исследовании не предполагалось. Тем не менее можно отметить, что у больных с депрессивным эпизодом в рамках расстройств настроения, коморбидных ОКР, редукция симптоматики была более гармоничной, а уменьшение среднего балла по шкале HDRS до уровня, соответствующего клинической ремиссии, отмечалось после 4-й недели терапии. Терапия детей и подростков с депрессивной симптоматикой в рамках шизотипического расстройства требовала более длительных сроков совместного применения с нейролептиками и нормотимиками и характеризовалась неравномерностью улучшений, флюктуирующим характером психического состояния больных. Наиболее длительное лечение требовалось для купирования обсессивно-компульсивной симптоматики, расстройств бредового регистра с идеями вины и/или отношений, стойкой дисморфофобии, сопровождающейся нарушением пищевого поведения и попытками телесных модификаций, и вызывало необходимость комбинированной терапии с антипсихотиками, что подтверждает другие исследования [37]. Состояние большинства больных к окончанию 4-й недели терапии флувоксамином соответствовало депрессивному эпизоду легкой степени, а в 4 случаях его можно было обозначить как неполную терапевтическую ремиссию с восстановлением работоспособности и возвращением к рекомендованному виду и/или программе обучения. Учитывая, что когнитивные расстройства, которым в последние годы отводится важная роль в патогенезе депрессии, наблюдаются не только во время депрессивного эпизода, но и в межприступном периоде [29, 38—40], следует отметить прокогнитивный эффект флувоксамина, ранее описанный рядом исследователей [29, 38, 41]. По нашим наблюдениям, мнению родителей и самих пациентов, на терапии препаратом флувоксамин в большей или меньшей степени улучшились мнемонические и когнитивные способности, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях с применением специальных психологических методик и шкал.

Заключение

Таким образом, в проведенном наблюдательном исследовании препарат флувоксамин зарекомендовал себя как безопасный, с небольшим количеством побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, эффективный антидепрессант для купирования депрессивной симптоматики в рамках различных нозологий в детском и подростковом возрасте. Прокогнитивный эффект флувоксамина, отмеченный как в нашем, так и в других исследованиях, является уникальной особенностью препарата, чрезвычайно востребованной при лечении психической патологии в детском возрасте. Флувоксамин может эффективно применяться при депрессиях различной степени тяжести, в том числе в сочетании с тревожной, обсессивно-компульсивной и соматовегетативной симптоматикой, что позволяет рекомендовать этот препарат для терапии указанных расстройств у детей как в условиях психиатрического стационара, так и для длительного амбулаторного применения. Для доказательного подтверждения полученных результатов требуется проведение исследований с расширением методов стандартизированной оценки, применением экспериментально-психологического обследования, строгого межнозологического сравнения депрессивных расстройств, а также увеличение длительности наблюдения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Горюнов А.В. Клинические особенности депрессии у подростков с шизотипическим расстройством. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5-2):12-18.
Goryunov AV. Clinical features of depression in adolescents with schizotypal disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(5-2):12-18. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202112105212
2. Головина А.Г., Кравченко Н.Е. Депрессивные расстройства у подростков в амбулаторной психиатрической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9-2):37-42.
Golovina AG, Kravchenko NE. Depressive disorders in adolescents in outpatient psychiatric practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023;123(9-2):37-42. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202312309258
3. Tsehay M, Necho M, Mekonnen W. The role of adverse childhood experience on depression symptom, prevalence, and severity among school going adolescents. *Depression Res Treat*. 2020;2:77-92.
https://doi.org/10.1155/2020/5951792
4. Burdzovic AJ, Brunborg GS. Depressive symptomatology among Norwegian adolescent boys and girls: the patient health Questionnaire-9 (PHQ-9) psychometric properties and correlates. *Front Psychol*. 2017;8:887.
https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00887
5. Розанов В.А. Психическое здоровье детей и подростков — попытка объективной оценки динамики за последние десятилетия с учетом различных подходов. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(1):62-73.
Rozanov VA. Evolution of children and adolescents mental health for the last decades: an attempt of objective evaluation based on different approaches. *Social and Clinical Psychiatry*. 2018;28(1):62-73. (In Russ.).
6. Gage SH, Patalay P. Associations Between Adolescent Mental Health and Health-Related Behaviors in 2005 and 2015: A Population Cross-Cohort Study. *J Adol Health*. 2021;4:588-596.
7. Макушкин Е.В., Демчева Н.К. Динамика и сравнительный анализ детской и подростковой заболеваемости психическими расстройствами в Российской Федерации в 2000—2018 годах. *Российский психиатрический журнал*. 2019;4:4-15.
Makushkin EV, Demcheva NK. Dynamics and comparative analysis of child and adolescent morbidity with mental disorders in the Russian Federation in 2000-2018. *Russian Psychiatric Journal*. 2019;4:4-15. (In Russ.).
https://doi.org/10.24411/1560-957X-2019-11930
8. Макушкин Е.В., Бадмаева В.Д., Дозорцева Е.Г. и др. Возрастные особенности психического развития и состояния несовершеннолетних, совершивших суициды. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7-2):20-24.
Makushkin EV, Badmaeva VD, Dozortseva EG, et al. Age-related features of mental development and mental state of adolescents, who committed suicide. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7-2):20-24. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201911907220
9. Осипова Н.Н., Дмитриева Е.В., Беглянкин Н.И., Барденштейн Л.М. Предикторы суицидального поведения у подростков с депрессивны-

ми расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(1-2):28-33.
Osipova NN, Dmitrieva EV, Beglyankin NI, Bardenshteĭn LM. Predictors of suicidal behaviour in adolescents with depressive disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(1-2):28-33. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20191191228

10. Roberts C. *Depression*. Chapter in: Handbook of Adolescent Behavioral Problems: Evidence-based Approaches to Prevention and Treatment. Eds. TP Gullotta, et al. New York: Springer Science+Business Media; 2015;173-191. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7497-6
11. Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, et al. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part II. Treatment and Ongoing Management. *Pediatrics March*. 2018;141(3):e20174082. https://doi.org/10.1542/peds.2017-4082
12. Горюнов А.В., Лобачева М.В. Лечение коморбидных обсессивно-компульсивных и депрессивных расстройств в детском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(11-2):48-52.
Goriunov AV, Lobacheva MV. Treatment of comorbid obsessive-compulsive and depressive disorders in children age. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11-2):48-52. (In Russ.).
13. Шталь С. *Руководство для практикующих врачей: дети и подростки*. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ; 2022;742.
Stahl S. *A guide for practicing physicians: children and adolescents*. Translated from English. M.: MEDpress-inform; 2022;742. (In Russ.).
14. Wagner W, Zaborny BA, Gray TE. Fluvoxamine. A review of its safety profile in world-wide studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994 Winter;9(4):223-227. https://doi.org/10.1097/00004850-199400940-00001
15. Irons J. Fluvoxamine in the treatment of anxiety disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005;1(4):289-299.
16. Davidson JR. Pharmacotherapy of social phobia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003;(417):65-71. https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.108.s417.7.x
17. Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW, et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res*. 2001;103:1-14.
18. Kohn Y, Weizman A, Apter A. Aggravation of food-related behavior in an adolescent with Prader-Willi syndrome treated with fluvoxamine and fluoxetine. *Int J Eat Disord*. 2001;30(1):113-117. https://doi.org/10.1002/eat.1062
19. Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias J, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomised, controlled, multicentre trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:222-229.
20. Harmant J, van Rijckevorsel-Harmant K, de Barsy T, et al. Fluvoxamine: an antidepressant with low (or no) epileptogenic effect. *Lancet*. 1990;2:386.
21. Buchberger R, Wagner W. Fluvoxamine: safety profile in extensive post-marketing surveillance. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:101-108.
22. De Wilde JE, Doogan DP. Fluvoxamine and chlorimipramine in endogenous depression. *J Affect Disord*. 1982;4(3):249-259. https://doi.org/10.1016/0165-0327(82)90009-x
23. Boaden K, Tomlinson A, Cortese S, Cipriani A. Antidepressants in Children and Adolescents: Meta-Review of Efficacy, Tolerability and Suicidality in Acute Treatment. *Front Psychiatry*. 2020;11:717. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00717
24. Terra JL, Montgomery SA. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13(2):55-62.
25. Cheer SM, Figgitt DP. Spotlight on fluvoxamine in anxiety disorders in children and adolescents. *CNS Drugs*. 2002;16(2):139-144. https://doi.org/10.2165/00023210-200216020-00006
26. Saito T, Reines EH, Florea I, Dalsgaard MK. Management of Depression in Adolescents in Japan. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(10):753-763. https://doi.org/10.1089/cap.2019.0023
27. Волошин В.М., Шилова А.М. Феварин при терапии обсессивно-компульсивных расстройств в детской-подростковой психиатрической практике. *Фарматека*. 2006;7(122):84-89.
Voloshin VM, Shilova AM. Fevarin in the treatment of obsessive-compulsive disorders in child and adolescent psychiatric practice. *Pharmateca*. 2006;7(122):84-89. (In Russ.).
28. Горюнов А.В. Применение Луразидона при лечении психических заболеваний в детском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(11-2):77-85.
Goryunov AV. Using Lurasidone in the treatment of mental illness in childhood. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(11-2):77-85. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112111277
29. Бобров А.Е., Краснослободцева Л.А., Мутных Е.М. Прокогнитивные эффекты флувоксамина (предварительные данные). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):43-49.
Bobrov AE, Krasnoslobodtseva LA, Mutnykh EM. Procognitive effects of fluvoxamine: preliminary data. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(6):43-49. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20181186143
30. Tadokoro S, Kanahara N, Kikuchi S, Hashimoto K, Masaomi I. Fluvoxamine may prevent onset of psychosis: a case report of a patient at ultra-high risk of psychotic disorder. *Ann Gen Psychiatry*. 2011;30:10-26. https://doi.org/10.1186/1744-859X-10-26
31. Aronow WS, Shamliyan TA. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. *Arch Med Sci*. 2020;16(4):727-741. https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86928
32. Sala M, Coppa F, Cappucciati C, Brambilla P, et al. Antidepressants: their effects on cardiac channels, QT prolongation and Torsade de Pointes. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006;7(3):256-63.
33. Berel C, Mossé U, Wils J, et al. Interest of Fluvoxamine as an Add-On to Clozapine in Children With Severe Psychiatric Disorder According to CYP Polymorphisms: Experience From a Case Series. *Front Psychiatry*. 2021;12:669446. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.669446
34. Papetti F, Morel-Pingault V, Buisse V, et al. Inefficacité de la clozapine en rapport avec un métabolisme augmenté et intérêt de la fluvoxamine: à propos de quatre cas. [Clozapine-resistant schizophrenia related to an increased metabolism and benefit of fluvoxamine: four case reports]. *Encephale*. 2007;33(5):811-818. French. https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.01.005
35. Olesen OV, Linnet K. Fluvoxamine-Clozapine drug interaction: inhibition in vitro of five cytochrome P450 isoforms involved in clozapine metabolism. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(1):35-42. https://doi.org/10.1097/00004714-200002000-00007
36. Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. *Headache*. 1994;34(1):44-49. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3401044.x
37. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(11-2):67-76.
Ushkalova AV, Kostiukova EG, Mosolov SN. Modern treatment of a depressive phase (review). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11-2):67-76. (In Russ.).
38. Шмуклер А.Б. Когнитивные нарушения в структуре депрессивного синдрома. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016;26(1):72-76.
Shmukler AB. Cognitive impairment in depressive syndrom. *Social'naja i Klinicheskaja Psihiatrija*. 2016;26(1):72-76. (In Russ.).
39. Mocking RJ. Vulnerability for new episodes in recurrent major depressive disorder: protocol for the longitudinal DELTA-neuroimaging cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(3):e009510. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009510
40. Ahern E, Semkovska M. Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*. 2017;31(1):52-72. https://doi.org/10.1037/neu0000319
41. Alexopoulos GS, Manning K, Kanellopoulos D. Cognitive Control, Reward Related Decision Making and Outcomes of Late-Life Depression Treated with an Antidepressant. *Psychological Medicine*. 2015;45(14):3111-3120. https://doi.org/10.1017/s0033291715001075

Поступила 23.11.2023
Received 23.11.2023
Принята к печати 27.11.2023
Accepted 27.11.2023