Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №6, с. 101–109
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061101

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 6, pp. 101–109
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061101

Флувоксамин при лечении расстройств тревожно-депрессивного спектра

© В.Э. МЕДВЕДЕВ, Р.А. КАРДАШЯН, В.И. ФРОЛОВА

ФГАОУ ВПО «Российский университет Дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Резюме

В поисковых базах РИНЦ и PubMed запрошены публикации за последние 40 лет по запросам «флувоксамин», «тревожно-депрессивные расстройства», «тревога», «депрессия», «коморбидность», посвященные эффективности флувоксамина при различных вариантах расстройств тревожно-депрессивного спектра, тревожных депрессиях. Данные приведенных исследований свидетельствуют о том, что флувоксамин (Зоварт Сан) в дозах 50—300 мг/сут является высоко эффективным средством для лечения не только тревожных депрессий и генеза (психогенные, органические, смешанные, аутохтонно-эндогенные) и степени тяжести (вплоть до психотических), но и более широкого спектра тревожно-депрессивных расстройств, включающих расстройства адаптации, обсессивно-компульсивное расстройство, соматизированные, дисморфофобические, инсомнические симптомокомплексы и нарушения пищевого поведения. Широкий спектр клинического действия флувоксамина обусловлен его основным и дополнительными механизмами действия: блокадой обратного захвата серотонина, σ1-агонистической активностью и влиянием на обмен катаболизма мелатонина и нейростероидов.

Ключевые слова: *флувоксамин, тревожно-депрессивные расстройства, тревожные расстройства, депрессия, коморбидность, Зоварт Сан.*

Информация об авторах:
Медведев В.Э. — https://orcid.org/0000-0001-8653-596X
Кардашян Р.А. — https://orcid.org/0000-0002-5216-1813
Фролова В.И. — https://orcid.org/0000-0003-2261-3812
Автор, ответственный за переписку: Медведев В.Э. — e-mail: medvedev_ve@pfur.ru

Как цитировать:
Медведев В.Э., Кардашян Р.А., Фролова В.И. Флувоксамин при лечении расстройств тревожно-депрессивного спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(6):101–109. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061101

Fluvoxamine in the treatment of anxiety-depressive spectrum disorders

© V.E. MEDVEDEV, R.A. KARDASHIAN, V.I. FROLOVA

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The RSCI and PubMed search databases have requested publications over the past 40 years on the search queries «fluvoxamine», «anxiety-depressive disorders», «anxiety», «depression», «comorbidity», devoted to the effectiveness of fluvoxamine in various variants of disorders of the anxiety-depressive spectrum, anxiety depressions. The data of the above studies indicate that fluvoxamine (Zovart San) in doses of 50-300 mg / day is a highly effective remedy for the treatment of not only anxiety depressions and genesis (psychogenic, organic, mixed, autochthonous-endogenous) and severity (up to psychotic), but also a wider range of anxiety-depressive disorders, including adaptation disorders, obsessive-compulsive disorder, somatized, dysmorphic, insomniac symptom complexes and eating disorders. A wide range of clinical effects of fluvoxamine is due to its main and additional mechanisms of action: blockade of serotonin reuptake, σ1-agonist activity and the effect on the metabolism of melatonin and neurosteroids catabolism.

Keywords: *fluvoxamine, anxiety and depressive disorders, anxiety disorders, depression, comorbidity, Zovart San.*

Information about the authors:
Medvedev V.E. — https://orcid.org/0000-0001-8653-596X
Kardashian R.A. — https://orcid.org/0000-0002-5216-1813
Frolova V.I. — https://orcid.org/0000-0003-2261-3812
Corresponding author: Medvedev V.E. — e-mail: medvedev_ve@pfur.ru

To cite this article:
Medvedev VE, Kardashian RA, Frolova VI. Fluvoxamine in the treatment of anxiety-depressive spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(6):101–109. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061101

Коморбидность депрессивных и тревожных расстройств, общность их патогенеза и частичное взаимное перекрывание симптоматики описываются в научной литературе как «тревожно-депрессивный синдром» [1—2]. В МКБ-10 смешанное тревожно-депрессивное расстройство (ТДР) характеризуется как «сочетание депрессивных предчувствий надвигающейся катастрофы с тревогой, страхами и различными телесными ощущениями, чаще всего отражающими тревожность, выраженными в разной степени, в том числе сопровождающееся как минимум несколькими характерными вегетативными симптомами (тремор, ощущение сердцебиения, абдоминальный дискомфорт), наблюдающееся преимущественно в общей медицинской практике или в общей популяции» и относится к разделу «Другие тревожные расстройства» (F41.2). В МКБ-11 данный симптомокомплекс под названием «Смешанное депрессивное и тревожное расстройство» рассматривается уже в разделе аффективных нарушений. В отечественных и зарубежных клинических типологиях депрессии, которые сопровождаются выраженным внутренним напряжением или дискомфортом, тревогой, беспокойством, страхом и/или психомоторным возбуждением (ажитацией), выраженной бессонницей, определяют как «тревожные депрессии» [3].

По данным ряда исследователей, тревожные депрессии характеризуются высокой скоростью развития и тяжестью депрессивной симптоматики [4—6], выраженными нарушениями когнитивных функций [7, 8], относительно небольшой продолжительностью ремиссий [9] и большей частотой рецидивирования, чем другие типы депрессий [1, 6, 10]. Кроме того, сочетание тревожных и депрессивных расстройств имеют выраженную тенденцию к соматизации в виде соматовегетативных, алгических симптомов и других патологических телесных сенсаций [11—13].

У пациентов с тревожно-депрессивным спектром расстройств наблюдаются высокая частота коморбидных соматических заболеваний (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания), тенденция к их хронификации и существенное нарушение социального функционирования [6, 14, 15].

На сегодняшний день препаратами выбора при лечении как депрессивных, так и тревожных расстройств являются антидепрессанты (АД) из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [16]. Предпочтение СИОЗС связано с высокой эффективностью и в тоже время лучшей переносимостью по сравнению с трициклическими антидепрессантами (ТЦА) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, меньшей частотой развития и выраженностью нежелательных явлений (НЯ), более высокой приверженностью терапии [16].

В то же время СИОЗС различаются по эффективности и спектру активности, что обусловлено наличием у каждого препарата характерных плейотропных фармакологических и клинических свойств. Например, у флувоксамина агонизм к σ1-рецепторам и способность тормозить катаболизм мелатонина не только вносят значительный вклад в его антидепрессивную, анксиолитическую и антиобсессивную активность, но и придают ему дополнительные прокогнитивные, нейропротективные, анальгетические и антипсихотические свойства [17, 18].

Флувоксамин — первый созданный антидепрессант из класса СИОЗС. В большинстве стран препарат рекомендован для лечения депрессивных и тревожных расстройств [19], а также обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) [20].

Цель настоящего обзора — анализ исследований механизмов действия и эффективности флувоксамина при лечении расстройств тревожно-депрессивного спектра.

В поисковых базах РИНЦ и PubMed запрошены публикации за последние 40 лет по поисковым запросам «флувоксамин», «тревожно-депрессивные расстройства», «тревога», «депрессия», «коморбидность», посвященные эффективности флувоксамина при различных вариантах расстройств тревожно-депрессивного спектра, тревожных депрессиях, в том числе коморбидных с тревожными расстройствами. Обнаружено 812 научных работ, большинство из которых освещают эффективность флувоксамина у пациентов разных популяций (различные психические и/или соматические нозологии, стационарные/амбулаторнные и др.) в рамках, отличающихся лишь по дизайну (размер выборки, продолжительность, наличие препарата сравнения, заслепленность и др.), клинических исследований или наблюдений. В окончательный анализ включены оригинальные и обзорные публикации, впервые или более детально освещающие механизмы и эффективность препарата при гетерогенных тревожно-депрессивных расстройствах или вариантах их коморбидности.

Фармакокинетика и фармакодинамика

По своему химическому строению флувоксамин является единственным моноциклическим СИОЗС [21, 22].

При пероральном приеме флувоксамин почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Степень абсорбции не зависит от присутствия пищи. Пик плазменной концентрации достигается в пределах от 2 до 12 ч [23]. Флувоксамин слабо связывается с белками плазмы [23]. Экскретируется в основном с мочой, преимущественно в виде метаболитов, и только незначительное количество (<4%) — в виде исходного соединения [23].

Период полувыведения составляет около 24 ч [23, 24], увеличиваясь при длительном применении препарата вследствие торможения им собственного метаболизма [23]. У пожилых или больных с почечной недостаточностью фармакокинетика флувоксамина практически не меняется. Однако у больных с циррозом печени и печеночной недостаточностью период полувыведения удлиняется, а клиренс снижается.

Механизмы действия

Флувоксамин отличается высокой специфичностью и селективностью связывания с белком-транспортером серотонина (SERT): его аффинитет к SERT (Ki=11 nM) более чем в 100 раз превышает его аффинность к белку-транспортеру норадреналина — NET (Ki=1119 nM). Аффинитет флувоксамина к дофаминовому транспортеру (DAT), другим подтипам рецепторов — серотониновым, гистаминовым, мускариновым, никотиновым, ацетилхолиновым, a- и b-адренергическим, ГАМК, опиоидным — незначителен и практического клинического значения не имеет [24].

Стимуляция серотониновых 5-НТ1А-рецепторов флувоксамином оказывает существенное анксиолитическое действие [17, 25, 26]. Нормализация уровня серотонина

играет одну из ключевых ролей в регуляции аффекта, сна и суточных ритмов, так как серотонин является прекурсором для образования мелатонина — гормона эпифиза, регулирующего «архитектуру» сна и циркадный ритм.

Среди практически значимых вторичных фармакологических свойств флувоксамина в настоящее время верифицированы высокая аффинность и выраженный σ1-агонизм [17, 18, 27], а также ингибирование ряда ферментов цитохрома P450 печени.

Аффинитет флувоксамина к σ1-рецепторам сопоставим с его аффинитетом к SERT (Ki=36 nM) [24]. При этом в настоящее время флувоксамин имеет самый высокий аффинитет к σ1-рецепторам среди всех антидепрессантов [18, 24].

Активация σ1-рецепторов снижает уровень окислительного стресса, секрецию воспалительных цитокинов, активирует процессы роста и разветвления нервных окончаний (нейропластичность), усиливает биосинтез и секрецию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и фактора роста нервных окончаний (NGF), накопление фосфолипидов в мембранах нервных клеток и повышает их текучесть и устойчивость к вредным воздействиям, ускоряет нейрогенез и тормозит апоптоз нейронов [18, 28—30].

В качестве агониста σ1-рецепторов флувоксамин характеризуется достоверной способностью нивелировать когнитивные расстройства тревожно-депрессивного генеза [8, 31—33].

Значительный по сравнению с другими СИОЗС прокогнитивный эффект флувоксамина при расстройствах тревожно-депрессивного спектра связывают с модуляцией активности серотонинергических систем дорсальных ядер шва, предотвращением их чрезмерной и неизбирательной активации на фоне блокады обратного захвата серотонина, а также регуляцией глутаматергической нейротрансмиссии в гиппокампе [17, 18, 30—33].

Ингибирование флувоксамином цитохромов CYP1A2, CYP2C19 и в меньшей степени CYP3A4 и CYP2D6 отражается на катаболизме мелатонина, а также межлекарственных взаимодействиях флувоксамина с препаратами, метаболизируемыми этими ферментами [17, 34].

Таким образом, благодаря одновременной активации 5-HT1A и σ1-рецепторов и способности тормозить катаболизм мелатонина и нейростероидов, флувоксамин повышает концентрации дофамина, норадреналина и ацетилхолина в префронтальной коре, что оказывает наряду с антидепрессивным и анксиолитическим также выраженное нейропротективное, нейротрофическое, антиапоптотическое, противовоспалительное действие в ЦНС и улучшает когнитивное функционирование и трудоспособность больных с депрессивными и тревожными расстройствами [17, 30, 35—37].

Клиническая эффективность флувоксамина

Исходно эффективность флувоксамина (50—300 мг/сут) при лечении тревожно-депрессивного расстройства была изучена в многоцентровом двойном слепом сравнительном (с лоразепамом 1—6 мг/сут) плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) [38]. Авторы приходят к выводу, что флувоксамин сопоставим по эффективности с лоразепамом для купирования тревоги, но, в отличие от последнего, эффективен также в устранении депрессивных проявлений.

В другом открытом психофармакотерапевтическом исследовании эффективности флувоксамина при смешанном тревожно-депрессивном расстройстве препарат также продемонстрировал высокую эффективность при купировании как депрессивных, так и тревожных симптомокомплексов [39].

В обзорных работах по сравнению с эффективностью различных СИОЗС российские авторы констатируют, что флувоксамин достоверно эффективен при лечении тревожных и меланхолических депрессий [40—42]. Оценивая эффективность и безопасность применения флувоксамина при лечении разных форм депрессий, И.Я. Гурович и А.Б. Шмуклер [43] заключают, что флувоксамин эффективен и безопасен при депрессиях любой степени тяжести (включая психотические формы тяжелых депрессий), но особенно при доминировании тревожной, тревожно-меланхолической (тревожно-тоскливой), тревожно-ипохондрической и диссомнической симптоматики, а также при наличии коморбидных тревожных, соматизированных и соматовегетативных расстройств и расстройств обсессивно-компульсивного спектра. К аналогичным выводам приходит в своих монографиях и S.Stahl [17].

Выводы авторов находят подтверждение в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), в частности, в 6-недельном открытом проспективном неконтролируемом исследовании терапевтической эффективности и переносимости флувоксамина (50—300 мг/сут, средняя доза 125 мг/сут) при лечении пациентов с дисморфофобией в рамках депрессивного и тревожно-ипохондрического синдрома [44—46] к моменту завершения наблюдения клинически значимое улучшение (пациенты, квалифицированные как респондеры по принятым в исследовании критериям) фиксируется у 71% больных. Детальный анализ выраженности изменений отдельных психопатологических синдромов, верифицируемых с помощью шкал HARS и Спилбергера, позволяет выделить следующие характеристики спектра терапевтической активности флувоксамина: с конца первой недели терапии редуцируются трудности засыпания, кошмарные сновидения, нивелируются психалгии и сенсопатии (конверсионные, соматоформные проявления, вегетативная лабильность). Анксиолитическое действие препарата разворачивается к концу 3 недели терапии: снижается раздражительность, выраженность ситуационно провоцированных страхов и тревожных опасений, направленных в будущее, необоснованных идей недовольства собственной внешностью. Значимая положительная динамика астенических и когнитивных расстройств, нарушений памяти и концентрации внимания также регистрируется, начиная с 21 дня лечения [46].

К похожим выводам приходят K. Phillips и соавт. [47], доказывая, что при лечении дисморфофобии (относимой сегодня в МКБ-11 к расстройствам обсессивно-компульсивного спектра), осложненной присоединением тревоги и депрессии, применение флувоксамина приводит не только к редукции или купированию проявлений собственно дисморфофобии, но и к нивелированию коморбидных депрессивных, тревожных и диссомнических расстройств.

Терапевтическая эффективность флувоксамина при лечении депрессий и соматоформных (кардионевротических) расстройств подтверждается в плацебо-контролируемых двойных слепых клинических испытаниях [48—51].

Необходимо отметить, что флувоксамин выделяется из числа других СИОЗС особенно положительным влия-

нием при лечении тревожных и депрессивных расстройств, протекающих с нарушениями сна [25, 52–55]. По данным спектрального анализа электроэнцефалограмм во время сна флувоксамин, подавляя REM-фазу сна, одновременно способствует увеличению количества глубоких фаз сна и снижению количества поверхностного сна и не оказывает значимого негативного влияния на d-сон или d-волны [56].

В большинстве исследований отмечается, что флувоксамин способствует значимой редукции всех диссомнических нарушений (трудности засыпания, частота ночных кошмаров и пробуждений, сокращение продолжительности) уже на 1-й неделе терапии [52, 55, 57]. Утренняя и дневная сонливость как НЯ флувоксамина отмечаются не более чем у 3,8% пациентов, выражены не сильно и не являются причиной прекращения участия в исследованиях [58–60].

В сравнительных РКИ флувоксамин чаще пароксетина способствует нормализации сна [61], а резидуальная инсомния как симптом депрессии нивелируется флувоксамином эффективнее [62]. Аналогичные результаты регистрируются в двойном слепом РКИ влияния на качество сна у больных с депрессиями флувоксамина и флуоксетина: флувоксамин быстрее и более выраженно устраняет диссомнические нарушения, чем флуоксетин, приводит к более быстрому и значительному по сравнению с флуоксетином улучшению субъективного качества, глубины и продолжительности сна и гораздо реже флуоксетина вызывает СИОЗС-индуцированные НЯ [57].

В общей медицинской практике флувоксамин (в дозе до 200 мг/сут) также оказывается высоко эффективным при тревожной депрессии с нарушениями сна у больных с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий [50, 63, 64], онкологическими заболеваниями [65, 66], неврологической патологией [31, 67]. Во всех исследованиях флувоксамин уменьшает не только проявления депрессии, но и коморбидную тревожность и нарушения сна, способствует уменьшению частоты и тяжести соматовегетативных симптомов (подъемов АД, приступов головокружения и др.) [48, 49, 68].

Среди всех СИОЗС флувоксамин является не только наиболее эффективным при монотерапии психотических форм депрессий, но и наиболее изученным с позиций доказательной медицины в этом отношении [17, 69, 70].

В открытом пилотном 6-недельном исследовании F.Gatti и соавт. [69] впервые указывается на эффективность флувоксамина при монотерапии тревожных депрессий психотического уровня. У 84,2% пациентов достигается положительный эффект в отношении как тревожно-депрессивной симптоматики, так и симптомов психоза. Авторы делают смелое заключение, что монотерапия флувоксамином может быть сопоставима по эффективности с такими методами лечения психотической депрессии, как комбинация антидепрессанта и антипсихотика или применение электросудорожной терапии (ЭСТ). В дальнейшем их выводы частично подтверждаются в серии клинических наблюдений, в которых лечение флувоксамином больных с психотической депрессией позволяет избежать дополнительного назначения антипсихотика или направления на ЭСТ [71].

В другом открытом исследовании обнаруживается, что флувоксамин не только эффективен в отношении как тревожно-депрессивной, так и психотической симптоматики в остром периоде лечения психотической депрессии, но и сохраняет свою терапевтическую эффективность в качестве поддерживающей терапии на протяжении, по крайней мере, 30 мес. В течение этого времени флувоксамин эффективно предотвращает рецидив депрессивного психоза у 83,3% пациентов [72].

В двойном слепом РКИ при сравнении венлафаксина и флувоксамина при лечении психотической депрессии исследователи находят эффективность препаратов сопоставимой, но переносимость флувоксамина лучшей [73]. К сходным выводам приходят авторы другого РКИ при сравнении флувоксамина с имипрамином [74]. А в опубликованном A.Kishimoto и соавт. [75] клиническом случае попытка замены флувоксамина на сертралин приводит к немедленному рецидиву психотической симптоматики, в то время как повторное назначение флувоксамина вновь ее купирует.

По данным клинических наблюдений и РКИ флувоксамин оказывается эффективным в лечении тревожных депрессий различного генеза [76].

Например, в 3-месячном исследовании О.В. Котовой с соавт. [14] терапия флувоксамином (50–200 мг/сут, средняя доза 150 мг/сут) тревожно-ипохондрических депрессий легкой или средней степени тяжести, выявленных у 76,7% больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и манифестирующих в рамках пролонгированных депрессивных реакций, рекуррентного и биполярного аффективных расстройств, отчетливая редукция психопатологических состояний отмечается в среднем к концу второй недели лечения. К окончанию курса терапии редукция симптоматики регистрируется у 73,1% пациентов. Улучшение настроения больные отмечают со 2 недели лечения с одновременным уменьшением вялости, подавленности, эмоциональной напряженности, чувства тревоги, раздражительности. Тогда же дезактуализируются ипохондрические идеи. Отмечая восстановление прежнего душевного равновесия, пациенты констатируют, что раньше слишком пессимистично оценивали ситуацию, «неосознанно» преувеличивали опасность текущего соматического состояния и его социальных последствий. Значимая положительная динамика соматовегетативных и когнитивных нарушений регистрируется позже. На 4–8 неделе приема флувоксамина постепенно уменьшаются проявления вегетативной лабильности, истеро-конверсионных расстройств, нормализуются память и концентрация внимания [14].

У пациентов старшего или пожилого возраста флувоксамин может быть особенно эффективен в лечении первого эпизода тревожной депрессии органического генеза с коморбидными соматическими заболеваниями [63–67]. Препарат эффективно устраняет в этой группе пациентов не только собственно депрессию, но и коморбидную тревогу, и нарушения сна, и свойственные депрессии когнитивные нарушения [77, 78].

При постковидных депрессиях и тревоге смешанного (психогенного, органического) генеза, распространенных у реконвалесцентов острой фазы COVID-19 (26–50% пациентов [78–85]), когда наиболее частыми и стойкими симптомами оказываются раздражительность, тревожность, депрессия, нарушения концентрации внимания, нарушения сна и когнитивных функций, «летучие» боли во всем теле [79–85], именно флувоксамин благодаря уникальному сочетанию антидепрессивных и противотревожных, а также противовоспалительных, иммуномодулирующих, нейро-, хондро- и кардиопротективных свойств и анальгетической активности рассматривается как препарат выбора [81–85].

В краткосрочном (14 дней) исследовании эффективности монотерапии флувоксамином (100 мг/сут) у молодых

(18–20 лет) пациентов с диагностированным психогенным расстройством адаптации с выраженными тревожными и вегетативными нарушениями субъективное улучшение состояния было отмечено у 75% пациентов уже на 3–4-й день приема препарата: стабилизация фона настроения, критичное отношение к суициду как к недопустимому варианту разрешения стрессирующей ситуации [68]. Клинически значимый анксиолитический эффект наблюдался к 5–7-му дню терапии, значительная редукция тревоги — к 10–14-му дню терапии. К 6-му дню терапии пациенты уже не предъявляли жалоб на нарушения сна. По результатам исследований с использованием электроэнцефалографии с целью верификации на фоне приема флувоксамина редукция нарушений сна была наиболее выражена со второй недели приема препарата [68].

В ряде исследований было продемонстрировано, что флувоксамин (100–300 мг/сут) купирует психогенные депрессии, протекающие с симптомами тревоги или с коморбидными тревожными расстройствами. Так, в исследовании Э.Б. Дубницкой [86] пациентам с психогенной депрессией, длившейся 3 мес–1,5 года (средняя длительность — 9 мес.), флувоксамин назначался после периода отмены недостаточно эффективной предшествующей терапии. Результаты назначения препарата убедительно свидетельствуют, что флувоксамин эффективен при разных клинических формах психогенных депрессий, но особенно — при лечении депрессий с выраженным тревожным компонентом или с коморбидными тревожными расстройствами. Тимолептический и анксиолитический эффекты флувоксамина наступают уже на 2–3-й неделе терапии и характеризуются гармоничной редукцией как депрессивной, так и тревожной (включая ипохондрическую) симптоматики. Дальнейшая положительная динамика сохраняется в течение всех 8 недель исследования.

В 12-недельном плацебо контролируемом РКИ эффективности флувоксамина (50–200 мг/сут) при большом депрессивном расстройстве, коморбидном с генерализованным тревожным расстройством (ГТР), также было показано, что флувоксамин статистически достоверно положительно влияет как на симптомы депрессии, так и на симптомы ГТР по сравнению с плацебо [87].

Флувоксамин является первым препаратом из группы СИОЗС, рекомендованным для лечения ОКР, который показал не меньшую эффективность, чем трициклический неселективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина — кломипрамин [88, 89]. В литературе представлены результаты исследований, свидетельствующие об эффективности терапии ОКР флувоксамином у детей и подростков [90]. Препарат используется как в качестве монотерапии [89–92], так и в сочетании с психотерапией (преимущественно поведенческой и когнитивно-бихевиоральной) [93].

У 20% больных ОКР выявляется замедленная терапевтическая реакция на флувоксамин, когда значимая редукция симптоматики регистрируется только после нескольких месяцев терапии [89, 94]. При этом антиобсессивный эффект сохраняется до тех пор, пока продолжается лечение. Соответственно длительная терапия позволяет избежать рецидивов обсессивно-компульсивных симптомов.

Обобщая данные исследований эффективности флувоксамина при лечении ОКР, Е.В. Колюцкая [95] приходит к заключению, что антиобсессивный эффект препарата нарастает постепенно (в течение недель или месяцев) у большинства больных, а низкие дозы флувоксамина (50–100 мг/сут) не приводят к сколько-нибудь значимой редукции обсессивно-компульсивной симптоматики. В случае наличия коморбидных аффективных расстройств депрессивная симптоматика редуцируется в более ранние сроки, и лишь вслед за тем обратному развитию подвергаются идеаторные и двигательные навязчивости.

Результаты небольшого пилотного двойного слепого РКИ по изучению эффективности и безопасности применения флувоксамина (100–200 мг/сут) в лечении женщин с умеренным ожирением, страдающих атипичными расстройствами пищевого поведения указывают на то, что препарат не только уменьшает частоту эпизодов переедания и последующей «чистки» (например, рвоты) у этих больных, но и снижает их озабоченность массой тела, а также купирует симптомы коморбидной тревоги, депрессии и диссомнических нарушений [96, 97].

У пациентов, страдающих от расстройств тревожного спектра (паническое, генерализованное тревожное, соматизированное, обсессивно-компульсивное расстройства), наблюдается также значительное улучшение качества, глубины и продолжительности сна и снижение частоты бессонницы при лечении флувоксамином по сравнению с другими СИОЗС [98].

Совсем недавно на российском рынке появился новый дженерик флувоксамина — препарат «Зоварт Сан»[1], субстанция которого имеет полную биоэквивалентность оригинальному флувоксамину и соответствует стандартам качества FDA[2]. Производство препарата «Зоварт Сан» локализовано в России, что гарантирует его постоянное наличие.

Заключение

Данные приведенных исследований свидетельствуют о том, что флувоксамин в дозах 50–300 мг/сут является высоко эффективным средством для лечения не только тревожных депрессий различного генеза (психогенные, органические, смешанные, аутохтонно-эндогенные) и степени тяжести (вплоть до психотических), но и более широкого спектра тревожно-депрессивных расстройств, включающих расстройства адаптации, ОКР, соматизированные, дисморфические, инсомнические симптомокомплексы и нарушения пищевого поведения.

Широкий спектр клинического действия флувоксамина обусловлен его основным и дополнительными механизмами действия: блокадой обратного захвата серотонина, σ1-агонистической активностью и влиянием на обмен катаболизма мелатонина и нейростероидов. Препарат «Зоварт Сан» является новым дженериком флувоксамина, производящимся на территории России, с доказанной полной биоэквивалентностью оригинальному препарату.

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

[1]Сведения из ГРЛС: ОХЛП Зоварт Сан ЛП-№(002003)-(РГ-RU) от 22.03.2023. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=11b7947e-c96d-4b11-ac52-8814aa5851df

[2]https://www.fda.gov/industry/generic-drug-user-fee-amendments/generic-drug-facilities-sites-and-organization-lists (доступно на 12.03.24)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ionescu DF, Niciu MJ, Henter ID, et al. Defining anxious depression: a review of the literature. *CNS Spectr*. 2013;18(5):252-260. https://doi.org/10.1017/S1092852913000114
2. Kessler RC, McGonagle KA, 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;51(1):8-19. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002
3. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-560. https://doi.org/10.1177/0706743716659417
4. Медведев В.Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2018;118(11):109-117. Medvedev VE. Efficacy and tolerability of contemporary antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 018;118(11):109-117. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2018118111109
5. Мосолов С.Н., Парфенов В.А., Амелин А.В. и др. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2023;15(5):54-64. Mosolov SN, Parfenov VA, Amelin AV, et al. Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):54-64. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-54-64
6. Lin CH, Wang FC, Lin SC, et al. A comparison of inpatients with anxious depression to those with nonanxious depression. *Psychiatry Res*. 2014;220(3):855-860. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.048
7. González HM, Tarraf W, Whitfield K, et al. Vascular depression prevalence and epidemiology in the United States. *J Psychiatr Res*. 2012;46(4):456-461. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.011
8. Бобров А.Е., Краснослободцева Л.А., Мутных Е.М. Прокогнитивные эффекты флувоксамина (предварительные данные). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;6:43-49. Bobrov AE, Krasnoslobodtseva LA, Mutnykh EM. Procognitive effects of fluvoxamine: preliminary data. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(6):43-49. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20181186143
9. Flint AJ, Rifat SL. Anxious depression in elderly patients. Response to antidepressant treatment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997;5(2):107-115.
10. Papakostas GI, Charles D, Fava M. Are typical starting doses of the selective serotonin reuptake inhibitors sub-optimal? A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies in major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 201;11(2 Pt 2):300-307. https://doi.org/10.3109/15622970701432528
11. Медведев В.Э. Терапия психических расстройств генеративного цикла у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):84-90. Medvedev VE. Treatment of mental disorders of generative cycle in women. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):84-90. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-84-90
12. Медведев В.Э., Тер-Исраелян А.Ю., Фролова В.И. и др. Оптимизация терапии психических расстройств с мультисиндромальной клинической картиной. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2020;1:23-27. Medvedev VE, Ter-Israelian AYu, Frolova VI, et al. Optimization of therapy of mental disorders with a multisyndromic clinical picture. Psychiatry and psychopharmacotherapy named after P.B. Gannushkin. 2020;1:23-27. (In Russ.).
13. Sierra M, Medford N, Wyatt G, et al. Depersonalization disorder and anxiety: a special relationship? *Psychiatry Res*. 2012;197(1-2):123-127. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.017
14. Котова О.В., Фролова В.И., Медведев В.Э. Эффективность и переносимость Флувоксамин (Рокона) при лечении депрессий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2022;2:34-39. Kotova OV, Frolova VI, Medvedev VE. Efficacy and tolerability of fluvoxamine (Rokona) in the treatment of depression in patients with cardiovascular pathology. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2022;2:34-39. (In Russ.).
15. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):342-351. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111868
16. Panzer MJ. Are SSRIs really more effective for anxious depression? *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(1):23-29. https://doi.org/10.1080/10401230590905317
17. Stahl SM, Lee-Zimmerman C, Cartwright S, et al. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targes*. 2013;14(5):578-585. https://doi.org/10.2174/1389450111314050007
18. Медведев В.Э. Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2012;2:105-107. Medvedev VE. Sigma receptors: the role in the treatment of affective disorders. *Neurology, neuropsychiatry and psychosomatics*. 2012;2:105-107. (In Russ.).
19. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, et al. Fluvoxamine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;3:CD006114.
20. Irons J. Fluvoxamine in the treatment of anxiety disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005;1(4):289-299.
21. Fuller RW, Wong DT. Serotonin reuptake blockers in vitro and in vivo. *J Clin Psychopharmacol*. 1987;7(Suppl. 6):36S-43S.
22. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Флувоксамин: антидепрессант широкого спектра с рядом особенностей и преимуществ (обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2019;21(1):11-26. Bekker RA, Bykov YuV. Fluvoxamine: a broad spectrum antidepressant with several distinctive niches for its clinical use (a literature review). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2019;21(1):11-26. (In Russ.).
23. Van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(Suppl. 1):1-9.
24. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract*. 2006;60(4):482-491.
25. Ромасенко Л.В., Шанаева И.А. Лечение расстройств сна при депрессии у пациентов с соматическими заболеваниями. *Справочник поликлинического врача*. 2008;13:58-62. Romasenko LV, Shanaeva IA. Lechenie rasstroistv sna pri depressii u patsientov s somaticheskimi zabolevaniiami. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2008;13:58-62. (In Russ).
26. Терещенко О.Н., Кост Н.В., Медведев В.Э. Современные тенденции патогенетической терапии тревоги. Обзор литературы. Часть 2. *Психиатрия*. 2018;2:106-115. Tereshchenko ON, Cost NV, Medvedev VE. Modern trends in pathogenetic therapy of anxiety. Literature review. Part 2. *Psychiatry*. 2018;2:106-115. (In Russ.).
27. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. *Терапевтически резистентные депрессии*. СПб., 2012. Mazo GE, Neznanov NG. *Terapevticheski rezistentnye depressii*. SPb., 2012. (In Russ).
28. Hashimoto K. Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog Neurobiol*. 2013;100:15-29.
29. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2010;25:193-200.
30. Иванов М.В., Сорокина А.В. Влияние фармакотерапии антидепрессантами на когнитивные функции при депрессивных расстройствах: возможности применения флувоксамина. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014;3:22-127. Ivanov MV, Sorokina AV. Vliianie farmakoterapii antidepressantami na kognitivnye funktsii pri depressivnykh rasstroistvakh: vozmozhnosti primeneniia fluvoksamina. *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2014;3:22-127. (In Russ).
31. Дюкова Г.М. Расстройства адаптации в медицинской практике: диагностика и терапия. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;16:6-11. Diukova GM. Rasstroistva adaptatsii v meditsinskoi praktike: diagnostika i terapiia. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2010;16:6-11. (In Russ).
32. Долженко М.М. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии: возможности комбинированной терапии антидепрессантом и антигипоксантом. *Междунар. неврол. журн.* 2013;5(59):152-160.

Dolzhenko MM. Depressivnye i trevozhnye rasstroistva v kardiologii: vozmozhnosti kombinirovannoi terapii antidepressantom i antigipoksantom. *Mezhdunar. nevrol. zhurn*. 2013;5(59):152-160. (In Russ).

33. Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur J Pharmacol* 2014;727:167-173.

34. Сюняков Т.С. Влияние флувоксамина на уровни мелатонина: обзор литературы и анализ потенциальной клинической значимости. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2014;16(1):33-38.
Syunyakov TS. Effects of fluvoxamine on the melatonin levels: literature overview and possible clinical implication. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2014;16(1):33-38. (In Russ).

35. Ханнанова А.Н., Быков Ю.В., Беккер Р.А. Перспективы применения мелатонина в терапии различных психических расстройств (Обзор литературы). *В мире научных открытий*. 2017;1(9):131-149.
Khannanova AN, Bykov YuV, Bekker RA. Prospects for the use of melatonin in the treatment of various mental disorders (Literature review). *In the World of Scientific Discoveries*. 2017; 1 (9): 131-149. (In Russ).

36. Hasebe S, Ago Y, Watabe Y, et al. Anti-anhedonic effect of selective serotonin reuptake inhibitors with affinity for sigma-1 receptors in picrotoxin-treated mice. *Br J Pharmacol*. 2017;174(4):314-327.
https://doi.org/10.1111/bph.13692

37. Chen T, Tanaka M, Wang Y, et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone enhances activity and trafficking of astrocytic GLT-1 via s1 receptor-mediated PKC activation in the hippocampal dentate gyrus of rats. *Glia*. 2017;65(9):1491-1503.
https://doi.org/10.1002/glia.23175

38. Laws D, Ashford JJ, Anstee JA. A multicentre double-blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatr Scand*. 1990;81(2):185-189.
https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb06476.x

39. Houck C. An open-label pilot study of fluvoxamine for mixed anxiety-depression. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34 (2):225-227.

40. Лопухов И.Г., Андрусенко МП., Владимирова Т.В. и др. Клиническая оценка антидепрессивной активности флуоксетина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1994;6:76-81.
Lopukhov IG, Andrusenko MP, Vladimirova TV, et al. Clinical evaluation of fluoxetine antidepressant activity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1994,6:76-81. (In Russ).

41. Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Коренев А.Н. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в терапии различных типов эндогенных депрессий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000;100(3):36-41.
Panteleeva GP, Abramova LI, Korenev AN. Selective serotonin reuptake inhibitors in the therapy of various types of endogenous depressions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2000;100 (3):36-41. (In Russ).

42. Антипова О.С., Краснов В. Н., Трофимова О.С. Изменения вегетативной регуляции при депрессивных расстройствах средней тяжести. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11 Пт. 2):65-73.
Antipova OS, Krasnov VN, Trofimova OS. The changes in the autonomic regulation in depressive disorders of moderate severity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(11 Pt 2):65-73. (In Russ).

43. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сальникова Л.И. и др. Применение феварина для длительной терапии во внебольничной психиатрической практике. Критерии и показатели ее оценки *Социальная и клиническая психиатрия*. 2003;13(4):42-46.
Gurovich IYa, Shmukler AB, Salnikova LI, et al. The use of fevarin for long-term therapy in community psychiatric practice. Criteria and indicators of its assessment. *Social and clinical psychiatry*. 2003;13(4):42-46. (In Russ).

44. Медведев В.Э. Дисморфическое расстройство: гетерогенные факторы риска и клинико-динамические характеристики. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2021;2:29-36.
Medvedev VE. Dysmorphic disorder: heterogeneousrisk factors and clinical-dynamic characteristics. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2021;2:29-36. (In Russ).

45. Медведев В.Э., Фролова В.И., Мартынов С.Е. и др. Дисморфическое расстройство в структуре психических расстройств пациентов пластического хирурга и косметолога. *Психическое здоровье*. 2017;2:48-55.
Medvedev VE, Frolova VI, Martynov SE, et al. Dysmorphic disorder in the structure of mental disorders of plastic surgeon and cosmetologist patients. *Mental health*. 2017;2:48-55. (In Russ).

46. Медведев В.Э., Барсегян Т.В., Дробышев А.В. Терапия депрессивных и тревожных расстройств у пациентов, обращающихся за хирургической коррекцией внешности. *Психическое здоровье*. 2012;5(72):40-45.
Medvedev VE, Barseghyan TV, Drobyshev AV. Therapy of depressive and anxiety disorders in patients seeking surgical correction of appearance. *Mental health*. 2012;5(72):40-45. (In Russ).

47. Phillips KA, Siniscalchi JM, McElroy SL. Depression, anxiety, anger, and somatic symptoms in patients with body dysmorphic disorder. *Psychiatr Q*. 2004;75(4):309-320.
https://doi.org/10.1023/b:psaq.0000043507.03596.0d

48. Медведев В.Э. Диагностика и терапия психосоматических расстройств генеративного цикла женщин в общей медицинской практике (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2022;12(4):276-284.
Medvedev VE. Diagnosis and Therapy of Psychosomatic Disorders in Reproductive Cycle of Women in General Medical Practice (Review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(4):276-284.
https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-4-276-284

49. Медведев В.Э., Фролова В.И., Котова О.В. Терапия кардионевроза современными антидепрессантами в общей медицинской сети. *Медицинский алфавит*. 2021;(25):26-32.
Medvedev VE, Frolova VI, Kotova OV. Therapy of cardioneurosis with modern antidepressants in general medical care network. *Medical alphabet*. 2021;(25):26-32. (In Russ.).
https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-25-26-32

50. Смулевич А.Б., Медведев В.Э., Железнова М.В. и др. Терапия психических расстройств в кардиологии. Методические рекомендации по применению препарата «ФЕВАРИН». М., 2012: 28 с.
Smulevich AB, Medvedev VE, Zheleznova MV, et al. Therapy of mental disorders in cardiology. Methodological recommendations for the use of the drug «FEVARIN». M.; 2012:28 p. (In Russ).

51. Walczak DD, Apter JT, Halikas JA, et al. The oral dose-effect relationship for fluvoxamine: a fixed-dose comparison against placebo in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry*. 1996;8(3):139-151.
https://doi.org/10.3109/10401239609147751

52. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Тревожные и диссомнические депрессии: клиника, диагностика, терапия и эффективность в ней препарата Рокона® (флувоксамин). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2019;21(3):17-23.
Bekker RA, Bykov YuV. Anxious and dyssomnic depressive disorders: distinctive clinical features, diagnosis, therapy and Rocona® (fluvoxamine) efficacy. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2019;21(3):17-23. (In Russ).

53. Медведев В.Э., Титова Н.В., Милюхина И.В. и др. Медленноволновой сон и возможности современной терапии инсомний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8):49-55.
Medvedev VE, Titova NV, Milyukhina IV, et al. Slow-wave sleep and the possibilities of modern insomnia therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8):49-55. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202312308149

54. Котова О.В., Беляев А.А., Медведев В.Э. и др. Гиперсомния при психических расстройствах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):63-68.
Kotova OV, Belyaev AA, Medvedev VE, et al. Hypersomnia in mental disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(5 vyp 2):63-68. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202312305263

55. Hartter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the Biotransformation of Melatonin. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:167-174.

56. Левин Я.И., Ковальчук М.В. Депрессия и нарушения сна. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;18:18-24.
Levin IaI, Koval'chuk MV. Depressiia i narusheniia sna. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2010;18:18-24. (In Russ).

57. Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomised comparison. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18:379-384.

58. Андрющенко А.В., Бескова Д.А. Терапевтические аспекты применения феварина (флувоксамина малеата) по результатам натуралистической программы Modus. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008;10(3):29-34.
Andriushchenko AV, Beskova DA. Terapevticheskie aspekty primeneniia fevarina (fluvoksamina maleata) po rezul'tatam naturalisticheskoi programmy Modus. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2008;10(3):29-34. (In Russ).

59. Кинкулькина М.А. Лечение тяжелых эндогенных депрессий феварином (флувоксамин). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2007;9(4):39-44.
Kinkul'kina MA. Lechenie tiazhelykh endogennykh depressii fevarinom (fluvoksamin). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2007;9(4):39-44. (In Russ).

60. Смулевич А.Б., Ильина Н.А., Читлова В.В. Место флувоксамина в лечении депрессии в России: открытое неконтролируемое рандомизированное многоцентровое обсервационное исследование. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016;18(1):4-10.
Smulevich AB, Ilyina NA, Chitlova VV. Fluvoxamine in Treatment of Depression In Russian Patients: An Open-Label Uncontrolled and Randomized Multicenter Observational Study. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016;18(1):4-10. (In Russ).

61. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanism and treatment of SSRis-induced sexual dysfunction. Perspect Psychiatr Care. 2002;38:111-116.

62. Silvestri R, Pace-Schott E, Gersh T, et al. Effects of fluvoxamine and paroxetine on sleep structure in normal subjects: a home-based Nightcap evaluation during drug administration and withdrawal. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:642-652.

63. Горенков Р.В., Дворина О.Г., Поздняков Ю.М. и др. Оценка эффективности применения антидепрессанта флувоксамина и его влияние на течение различных форм фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(7):49-55.
Gorenkov RV, Dvorina OG, Pozdnyakov YuM, et al. Evaluation of the effectiveness of the antidepressant fluvoxamine and its effect on the course of various forms of atrial fibrillation. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010;9(7):49-55. (In Russ).

64. Ширяев О.Ю., Будневский А.В., Янковская В.Л. Психосоматические аспекты терапии хронической сердечной недостаточности у больных с тревожно-депрессивными расстройствами. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2014;1(17):214-220.
Shiriaev OIu, Budnevskii AV, Iankovskaia VL. Psikhosomaticheskie aspekty terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh s trevozhno-depressivnymi rasstroistvami. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2014;1(17):214-220. (In Russ).

65. Gothelf D, Rubinstein M, Shemesh E, et al. Pilot study: fluvoxamine treatment for depression and anxiety disorders in children and adolescents with cancer. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(12):1258-1262.
https://doi.org/10.1097/01.chi.0000181042.29208.eb

66. Самушия М.А. Феварин (Флувоксамин) в терапии тревожно-депрессивных нозогенных реакций у пациентов с онкологическими заболеваниями. *Психические расстройства в общей медицине*. 2008;1:33-37.
Samushiia MA. Fevarin (Fluvoksamin) v terapii trevozhno-depressivnykh nozogennykh reaktsii u patsientov s onkologicheskimi zabolevaniiami. *Mental Disorders in General Medicine*. 2008;1:33-37. (In Russ).

67. Федотова А.В. Тревожно-депрессивные расстройства в общеклинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;3(4):83-90.
Fedotova AV. Trevozhno-depressivnye rasstroistva v obshcheklinicheskoi praktike. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2008;3(4):83-90. (In Russ).

68. Брюханов А.В. Эффективность феварина (флувоксамина) в лечении вегетативных нарушений, коморбидных невротических состояний. *Международный неврологический журнал*. 2008;1:14-19.
Bryukhanov AV. The effectiveness of fevarin (fluvoxamine) in the treatment of autonomic disorders, comorbid neurotic conditions. *International Neurological Journal*. 2008;1:14-19. (In Russ).

69. Gatti F, Bellini L, Gasperini M, et al. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry*. 1996;153(3):414-416.

70. Shirayama Y, Hashimoto K. A case of psychotic depression treated with fluvoxamine monotherapy. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2010;8:53-54.

71. Furuse T, Hashimoto K. Fluvoxamine monotherapy for psychotic depression: the potential role of sigma-1 receptors. *Ann Gen Psychiatry*. 2009;8:26.

72. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, et al. Long-term treatment of psychotic (delusional) depression with fluvoxamine: an open pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:195-197.

73. Zanardi R, Franchini L, Serretti A, et al. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:26-29.

74. Van den Broek WW, Birkenhäger TK, Mulder PG, et al. A double-blind randomized study comparing imipramine with fluvoxamine in depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;175(4):481-486.

75. Kishimoto A, Todani A, Miura J, et al. The opposite effects of fluvoxamine and sertraline in the treatment of psychotic major depression: a case report. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9:23.

76. Svestka J, Cesková E, Rysánek R, et al. [The status of fluvoxamine among the antidepressive agents]. [Article in Czech]. *Cesk Psychiatr*. 1992;88(5):209-219.

77. Медведев В.Э., Кардашян Р.А., Фролова В.И. и др. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2020;2:48-56.
Medvedev VE, Kardashyan RA, Frolova VI, et al. Investigation of the efficiency of various antidepressant replacement regimens in the development of SSRI-induced apathy syndrome. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):48-56. (In Russ).

78. Морозов П.В. Флувоксамин включен в российские временные рекомендации терапии COVID-19 и другие аналогичные протоколы в ряде стран (краткий обзор новейших данных). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2022;1:49-50.
Morozov PV. Fluvoxamine is included in the Russian temporary recommendations for the treatment of COVID-19 and other similar protocols in a number of countries (review of the latest data). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2022;1:49-50. (In Russ).

79. Котова О.В., Полуэктов М.Г., Медведев В.Э. и др. Расстройства сна при постковидном синдроме — проблема психиатрии или неврологии? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5 вып. 2):23-28.
Kotova OV, Medvedev VE, Poluektov MG, et al. Sleep disorders in post-COVID syndrome — a problem of psychiatry or neurology? *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(5 vyp 2):23-28. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202212205223

80. Котова О.В., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Респираторные панические атаки и COVID-19. *Практическая медицина*. 2021;19(1):29-33.
Kotova OV, Artemenko AR, Belyaev AA, et al. Respiratory panic attacks and COVID-19. *Practical medicine*. 2021;19(1):29-33.
https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-1-29-33

81. Медведев В.Э. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):111-116.
Medvedev VE. Anxiety and depression in COVID-19: treatment options. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):111-116.
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-111-116

82. Медведев В.Э., Доготарь О.А. COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):4-10.
Medvedev VE, Dogotar OA. COVID-19 and mental health: challenges and first conclusions. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):4-10. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-4-10

83. Петрова Н.Н., Маркин А.В. Выбор антидепрессанта в период пандемии COVID-19. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2021;23(6):16-22.
Petrova NN, Markin AV. Choosing an antidepressant during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2021;23(6):16-22. (In Russ).

84. Петрова Н.Н., Маркин А.В., Морозов П.В. Постковидный синдром: распространенность и методы терапии психоневрологических осложнений. Фокус на флувоксамин. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2021;4:42-48.
Petrova NN, Markin AV, Morozov PV. Postcovid syndrome: prevalence and methods of treatment of neuropsychiatric complications. Focus on fluvoxamine. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2021;4:42-48. (In Russ).

85. Морозов П.В., Быков Ю.В., Беккер Р.А. Постковидный синдром и его лечение: новая роль Сигма-1 рецепторов и флувоксамина (Обзор литературы и описание клинического случая). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2022;3:33-47.
Morozov PV, Bykov YuV, Bekker RA. Long COVID and its treatment: new role of Sigma-1 receptors and fluvoxamine (A Literature Review and a Clinical Case). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2022;3:33-47. (In Russ).

86. Дубницкая Э.Б. Опыт применения флувоксамина (феварина) при психогенных депрессиях. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005;7(2):77-78.
Dubnitskaia EB. Opyt primeneniia fluvoksamina (fevarina) pri psikhogennykh depressiiakh. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2005;7(2):77-8. (In Russ).

87. Sonawalla SB, Spillmann MK, Kolsky AR, et al. Efficacy of fluvoxamine in the treatment of major depression with comorbid anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(9):580-583.

88. Медведев В.Э. Флувоксамин (Феварин) в терапии расстройств обсессивно-компульсивного спектра. *Журнал психиатрии и психофармакотерапии*. 2015;1:44-49.
Medvedev VE. Fluvoxamine (Fevarin) in the treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders. *Journal of Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2015;1:44-49. (In Russ).

89. Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14(Suppl 1):S1.

90. Heidari M, Zarei M, Hosseini SM, et al. Ondansetron or placebo in the augmentation of fluvoxamine response over 8 weeks in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(6):344-350.

91. 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. Спецвыпуски*. 2023;123(11-2):14-21.
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*. 2023;123(11-2):14-21. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202312311214

92. Westenberg H.M., Sandoz C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *J Clin Pract*. 2006;4:482-491.

93. Волошин В.М., Шилова А.М. Феварин при терапии обсессивно-компульсивных расстройств в детско-подростковой психиатрической практике. *Фарматека*. 2006;7:109-113.
Voloshin VM, Shilova AM. Fevarin in the treatment of obsessive-compulsive disorders in child and adolescent psychiatric practice. *Pharmateca*. 2006;7:109-113. (In Russ.).

94. Fineberg N. Evidence-Based Pharmacotherapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *Advances in Psychiatric Treatment*. 1999;5(5):357-365.

95. Колюцкая Е.В. Флувоксамин (Феварин) в терапии обсессивно-компульсивных расстройств. *Фарматека*. 2006;2:30-39.
Koljuckaja EV. Fluvoxamine (Fevarin) in the treatment of obsessive-compulsive disorders. *Farmateka*. 2006;2:30-39. (In Russ.).

96. Gardiner HM, Freeman CP, Jesinger DK, et al. Fluvoxamine: an open pilot study in moderately obese female patients suffering from atypical eating disorders and episodes of bingeing. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(5):301-305.

97. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В. и др. Депрессии с расстройствами пищевого поведения: клиника и терапия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):49-56.
Medvedev VE, Frolova VI, Gushanskaya EV, et al. Depressions with eating disorders: clinical manifestations and therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):49-56. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-49-56

98. Dewulf L, Hendrickx B, Lesaffre E. Epidemiological data of patients treated with fluvoxamine: results from a 12 week non-comparative multicentre study. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;9(Suppl. 4):67-72.

Поступила 22.05.2024
Received 22.05.2024
Принята к печати 19.06.2024
Accepted 19.06.2024