

Флувоксамин: возможности препарата в терапии психических расстройств

М.В. Иванов

Санкт-Петербургский НИПНИ им. В.М. Бехтерева

Резюме. Статья содержит обзор литературных данных об уточненном профиле фармакологической активности флувоксамина (феварина) и происшедшем за последние годы расширении спектра показаний для его назначения при лечении психических расстройств. Публикация адресована психиатрам и психоневрологам, работающим в научной сети и в системе практического здравоохранения.

Ключевые слова: флувоксамин СИОЗС, фармакология, моноамины, сигма рецепторы, мелатонин, депрессия, ОКР, панические атаки, шизофрения.

Fluvoxamine: Opportunities in drug therapy psychiatric disorders

M.V. Ivanov

Saint-Petersburg scientific research psychoneurological institute named V.M. Bekhterev

Summary. The article provides an overview of the literature on the updated profile pharmacologically active fluvoxamine (Luvox), and what happened in the last few years of expansion of the spectrum of indications for its use in the treatment of mental disorders. This issue is addressed to psychiatrists and neuropsychiatrist, working in a scientific network and practical healthcare system.

Key words: fluvoxamine, SSRI, pharmacology, monoamines, sigma receptors, melatonin, depression, OCD, panic attacks, schizophrenia.

Депрессии представляют собой, как известно, одну из наиболее распространенных форм психиатрических расстройств, которые характеризуются не только ухудшением настроения, но и когнитивных функций, психосоциального функционирования, кроме того, при них увеличен риск суицида. Значительный вклад в понимание патофизиологии депрессий внесло появление в 60-х годах прошлого века моноаминовой гипотезы, которая способствовала разработке антидепрессивных препаратов.

Все антидепрессанты, известные к настоящему времени, влияют на один или более из трех моноаминов: серотонина, норадреналина и дофамина. Несмотря на то что применение первого поколения препаратов этого класса значительно улучшало исход депрессивного эпизода, было установлено, что формирование стойкой интермиссии при их использовании наблюдалось только у небольшой части пациентов, в то время как у большинства возникали рецидивы; кроме того, многие из них страдают от побочных эффектов терапии [1–3]. Таким образом, существовала, с одной стороны, необходимость создания антидепрессантов, которые были бы эффективны у более широкого круга депрессивных больных и обладали лучшим профилем переносимости терапии. С другой стороны, предположение о том, что целями антидепрессантов могут служить не только моноаминовые, но и другие системы, привело к выделению новых механизмов их действия.

Работы последнего периода указали на значимость внутриклеточных механизмов в патогенезе/патофизиологии аффективных расстройств, а также в терапевтическом действии антидепрессантов

[6–9]. В частности, протеомные исследования выявили, что вещества, действующие на рецепторы цитоплазматической мембраны, могут влиять на сотни путей передачи сигналов, запускаемых при воздействии на рецептор [10]. Следовательно, вещества, влияющие на специфические внутриклеточные мишени, могут быть отнесены к антидепрессантам, имеющим новые механизмы действия, а не только уже хорошо известные. Наряду с тем было показано, что традиционные антидепрессанты влияют на активность внутриклеточных мишеней и экспрессию генов независимо от их действия на моноаминергическую систему. По сути это означает, что их фармакологические эффекты могут быть также частично опосредованы действием на еще не изученные внутриклеточные мишени [9,10]. Перспективность исследований такого рода подтверждает также полученный фактический материал о наличии различных фармакологических профилей у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [4, 5, 9].

Из антидепрессантов группы СИОЗС внимание в настоящей публикации будет сосредоточено на препарате флувоксамин (феварин) — ввиду установленных особенностей его фармакологической активности и расширившегося за истекшие годы круга психических расстройств, при которых он назначается. Флувоксамин входит в число первых препаратов из группы СИОЗС, которые остаются в клинической практике. Хотя первоначально разработанный как антидепрессант [6], в дальнейшем он стал наиболее широко применяться в зарубежной психиатрической практике при терапии тревожных расстройств, в частности обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР).

Это был первый препарат, лицензированный в Соединенных Штатах, для применения в терапии ОКР у взрослых, а затем и у детей.

Профиль фармакологической активности флувоксамина

Что касается этого раздела данных, то кроме известной способности препарата воздействовать на обмен серотонина (*повышает уровень этого медиатора в синапсе и блокирует его обратный захват, уменьшает чувствительность серотониновых рецепторов типа 1а*) [11,12], к настоящему времени получены сведения о его влиянии и на другие нейротрансмиттерные системы. В ряде исследований установлено, что он обладает свойствами агониста при воздействии на сигма-1 рецепторы [13–15, 22–25] и влияет на обмен мелатонина [16–21]. В частности, было показано, что флувоксамин относится к средствам, которые обладают высоким сродством к эндоплазматическому ретикулуму белка сигма-1-рецепторов, вовлеченным в процесс нейропротекции и нейропластичности нейронов [22–25]. Причем именно он из всех антидепрессантов, включая СИОЗС и трициклического ряда (ТЦА), показал самое мощное действие на эти рецепторы [26].

Кроме того, в культуре нейрональной ткани флувоксамин, в отличие от пароксетина, стимулировал фактор роста аксонов в некоторых нейронах (PC12) [27, 28]. Согласно результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), было подтверждено, что при использовании терапевтических доз именно флувоксамин (с.д. от 50 до 200 мг), а не пароксетин (с.д. 20 мг), связывается с сигма-1-рецепторами в интактном мозге человека [29]. Ввиду полученных фактов о важной роли сигма-1-рецепторов при синаптогенезе и миелинизации в головном мозге [30–31], то есть тех общих патофизиологических нарушениях, которые регистрируются как при аффективных расстройствах, так и при шизофрении [32–34], использование флувоксамина в терапии процессуальных расстройств, по мнению авторов, является также весьма перспективным. В свою очередь мелатонин участвует, как известно, в регуляции суточного ритма сон/бодрствование. Он поступает в организм из шишковидной железы и почти полностью метаболизируется двумя цитохромами печени (преимущественно CYP1A2 и меньше CYP2C19) до 6-гидроксимелатонина и N-ацетилсеротонина [16–18]. В работе S. Hartter и соавт. [16] при изучении биотрансформации мелатонина с использованием изоферментов CYP человека и фармакологических эффектов антидепрессантов было показано, что концентрация мелатонина в течение ночи возрастала при использовании флувоксамина, но не других препаратов из групп СИОЗС (флуоксетин, пароксетин) и ТЦА (имипрамин, дезипрамин).

Установленные отличия объяснялись тем фактом, что флувоксамин является ингибитором нескольких ферментов цитохрома P450. Обе реакции, приводящие к образованию 6-гидроксимелатонина

и N-ацетилсеротонина, были мощно ингибированы этим препаратом при его использовании уже в субтерапевтической концентрации. Из числа других антидепрессантов только у пароксетина была установлена способность влиять на обмен мелатонина, но при назначении его высоких доз, что достоверно отличалось от показателя активности ингибирования флувоксином. Авторы пришли к выводу, что флувоксамин является мощным ингибитором распада мелатонина. Поскольку это действие было подтверждено *in vivo* серией других исследований [19–21], флувоксамин может применяться для нормализации обмена мелатонина, что вместе с отмеченным выше агонизмом к сигма-1 рецепторам указывает на расширение спектра лечебных возможностей этого препарата, включающего не только на депрессии, но и на другие психические расстройства.

Показания для назначения флувоксамина в современной психиатрической практике

Группа психических расстройств, при которых назначение флувоксамина признано целесообразным, включает следующие психопатологические картины:

Депрессия. Назначение СИОЗС, включая использование флувоксамина, при терапии депрессий невротического и циклотимического уровней, является широко известным [1–5, 11, 12] и поэтому не требует, на наш взгляд, дополнительного уточнения. Клиническими формами для рассмотрения возможностей фармакотерапии в этом подразделе будут *большое депрессивное расстройство (БДР) и бредовые депрессии*. Целью исследования L. Franchini и соавт. [35] было определение эффективности 6-недельного курса монотерапии флувоксином в 59 случаях бредовых депрессий, которые соответствовали DSM-III-R критериям большой депрессии с психотическими признаками.

Состояние больных оценивалось еженедельно с использованием рейтинга Шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) и показателя выраженности бредовых расстройств. Согласно результатам работы показатель положительного ответа (респонса) на терапию составил 84,2%. Было обнаружено, что длительность депрессивного эпизода у пациентов, которые не отреагировали на прием флувоксамина (показатель нонреспонса), была значительно больше, чем у респондентов. Авторы считают, что применение флувоксамина при психотической депрессии может быть альтернативным методом таким схемам лечения, как сочетанное применение антидепрессантов и антипсихотиков, или присоединение курса электросудорожной терапии (ЭСТ).

В более позднем исследовании Del Porto и соавт. [36] изучались эффективность и переносимость флувоксамина при БДР (MDD по DSM-IV) у 104 больных в течение 6 недель, без группы с плацебо-терапией и группы сравнения. Первоначальная суточная доза флувоксамина составляла 50 или 100 мг с возможностью дальнейшего постепенного увеличения до 300 мг/сут. Авторами

был отмечен положительный эффект при купировании обострений у 69 % пациентов (определяемый как 50 % улучшение по HAM-D) и наличие ремиссии (суммарная оценка по HAM-D < 7 баллов) по окончании курса терапии в 52 % случаев. Зарегистрированные неблагоприятные события были ожидаемыми из числа присущих для СИ-ОЗС, преимущественно в виде проходящих при низкой интенсивности нарушений желудочно-кишечного тракта, лишь немногие пациенты сообщали о сексуальной дисфункции (2,5 %).

В другом недавнем исследовании [37], правда, на небольшом клиническом материале (5 случаев), отмечена эффективность монотерапии флувоксамином также в случаях *бредовой (психотической)* депрессии, отвечающей критериям DSM-IV. Клинические картины обследованных больных характеризовались наличием депрессивно-бредовой симптоматики, пятидесятипроцентная редукция которой, оценивавшаяся по шкалам HAM-D и BPRS, была установлена в течении 3–4 недель при лечении флувоксамином с быстрым наращиванием его суточной дозы до 100–150 мг. S. Sonawalla et al. [38] были оценены изменения депрессивных симптомов и уровня тревоги у 30 амбулаторных больных БДР с сопутствующим тревожным расстройством после 12 недель лечения флувоксамином. Пациенты в режиме открытого исследования получали флувоксамин в начальной дозе 50 мг/сут, с титрованием до максимальной 200 мг/сут (ср. с. д. 143 ± 45 мг/сут). Эффективность оценивали по шкалам HAM-D, CGI-S и CGI-I. Перед началом исследования среднее количество сопутствующих тревожных расстройств на одного пациента составляло $2,1 \pm 1,1$. После курса лечения флувоксамином средняя оценка по HAM-D снизилась с $20,2 \pm 3,3$ до $11,0 \pm 7,0$ балла ($p < 0,001$), наличие депрессии по CGI-S с $4,0 \pm 0,6$ до $2,4 \pm 1,1$ ($p < 0,0001$) и симптомов тревоги по CGI-S с $4,1 \pm 0,8$ до $2,5 \pm 1,2$ ($p < 0,001$). У 60 % пациентов при окончании курса терапии показатели оценок тревоги и депрессии по шкалам CGI-I имели размерность ≤ 2 баллов.

По мнению авторов, полученные ими результаты указывают, что терапия флувоксамином имеет значительное влияние как на депрессию, так и на симптомы коморбидной тревоги. Наряду с этим результаты проведенных сравнительных исследований по оценке в первую очередь антидепрессивной активности флувоксамина и ТАД имеют разноречивый характер. Так, J. Claghorn и соавт. [39] при проведении двойного слепого плацебо контролируемого исследования у больных с БДР установили схожие показатели по шкале HAM-D эффективности терапии у флувоксамина (50–150 мг/сут) и имипрамина (80–240 мг/сут) по сравнению с плацебо ($p \leq 0,05$). В работе T. Birkenhäger и соавт. [40], напротив, обнаружено, что терапия имипрамином с последующим добавлением лития превосходит по эффективности аналогичную стратегию с флувоксамином для лечения стационарных больных тяжелой депрессией (59 % и 40 % респонса, соответственно). При этом соглас-

но данным как одного, так и другого исследования обе стратегии хорошо переносятся больными. **Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР).** Это психическое расстройство, как уже было отмечено, входит в число показаний, утвержденных FDA для назначения флувоксамина [11]. В ряде исследований [41–43], включая работу C. Freeman и соавт. [41], имевшего дизайн двойного слепого, определялась эффективность флувоксамина в сравнении с эффектом кломипрамина при ОКР и сравнивалась их переносимость. Обобщенный результат на основе приведенных в литературе данных позволяет прийти к заключению об одинаковой эффективности флувоксамина и кломипрамина в лечении обсессивно-компульсивного расстройства. Оба препарата были хорошо переносимы, но флувоксамин вызывал меньше антихолинергических побочных эффектов и его прием сопровождался менее частой сексуальной дисфункцией, чем терапия кломипрамином. В одном исследовании сравнивались эффекты флувоксамина с дезипрамином, который, в отличие от кломипрамина, является ингибитором обратного захвата норадреналина [43]. Скорость реакции и редукция баллов по обсессивно-компульсивной шкале (Y-BOCS) в при его окончании были значительно больше при использовании флувоксамина а не дезипрамина ($p \leq 0,05$).

Паническое расстройство. Показатель его распространенности составляет около 3 % [44], причем, больные часто страдают от сопутствующей агорафобии или депрессии. Три плацебо-контролируемых исследования [45–47] показали, что флувоксамин (до 300 мг/сут) достоверно ($p < 0,05$) эффективнее, чем плацебо, уменьшал число приступов паники. Два краткосрочных исследования касались сравнения флувоксамина с другими препаратами. В них флувоксамин (до 150 мг/сут) также достоверно ($p < 0,05$) более эффективно, чем мапротилин, воздействовал на панические атаки [48–49]. Наконец, была установлена большая эффективность ($p < 0,01$) этого средства (до 300 мг/сут) при сравнении с имипрамином (до 300 мг/сут) для снижения и общего количества приступов паники у пациентов с тяжелой формой этих расстройств [50].

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). В этой области преимущественно были проведены открытые, не сравнительные исследования флувоксамина. В трех исследованиях принимали участие ветераны войн, получившие флувоксамин (100–300 мг/сут) в течение 10 и 14 недель [51–53]. Улучшения во всех работах касались устранения и профилактики симптомов чрезмерного возбуждения наряду с уменьшением беспокойства. При использовании флувоксамина у больных с нарушениями сна в рамках ПТСР были получены положительные ответы на лечение [52, 53].

Шизофрения. Добавление флувоксамина к терапии антипсихотиками сопровождается уменьшением проявлений негативного симптомокомплекса [55] и когнитивных расстройств [56].

Одновременно результаты проведенных исследований показывают наличие у флувоксамина функции агониста при влиянии на сигма-1 рецепторы [25, 57]. Учитывая роль этих рецепторов в нейротрофики и пластичности нейронов, предложена гипотеза, что СИОЗС с наличием агонизма к сигма-1-рецепторам (например, флувоксамин), могут уменьшить риск последующего перехода к шизофрении [55, 57]. Вероятно, с этой целью целесообразным могло бы стать проведение рандомизированных, двойных слепых, плацебо контролируемых исследований действия флувоксамина у молодых молодого возраста с продромальными симптомами шизофрении.

В заключение отметим, что согласно результатам проведенного во Франции изучения экономи-

ческой эффективности того или иного варианта терапии депрессий использование флувоксамина в системе вторичной профилактики на протяжении 18 месяцев было в 1,3 раза дешевле, чем ТЦА. Кроме того, в результате предотвращения рецидива экономическая эффективность терапии флувоксамином связана с более длительным периодом времени без депрессии по сравнению с лечением ТЦА (79 % периода исследования против 71 %) [58]. Таким образом, согласно результатам, полученным в современных работах, использование флувоксамина в качестве препарата первой линии для широкой гаммы рассмотренных психических расстройств является клинически и экономически оправданным.

Литература

1. Дмитриева Т.Б., Краснов В.Н., Незнамов Н.Г. и соавт. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание — М.: Гэотар.— Медицина.—2012.— 617 с.
2. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. — М., Медицина. — 2008.— С. 11–14.
3. Каплан Г.И., Седок Б.Дж. Клиническая психиатрия / Пер. с англ.: в 2 т.— М.: Медицина.— 1994.— Т. 1.— 672 с.
4. Брюханов А.В. Эффективность феварина (флувоксамина) в лечении вегетативных нарушений, коморбидных невротических состояний // Международный неврологический журнал.— 2008.— № 1.— С. 14–19.
5. Десятников В.Ф., Сорокина Т.Т. Депрессии в общесоматической практике.— М.— 1981.— 237 с.
6. Hayashi T., Stahl S.M. SIGMA-1 (σ 1) receptors and their role in the treatment of affective disorders. / *Drugs of the Future*.— 2009.— V. 34.— P. 137–146.
7. Fusar-Poli, P.; Valmaggia, L.; McGuire, P. Can antidepressants prevent psychosis? / *Lancet*.— 2007.— Vol. 370.— P. 1746–1748.
8. Wilde MI, Plosker GL, Benfield P. Fluvoxamine: an updated review of its pharmacology and therapeutic use in depressive illness / *Drugs*.— 1993.— V. 46.— P. 895–924.
9. Goodnick, PJ; Goldstein, BJ Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders-I: basic pharmacology./ *J. Psychopharmacol.*— 1998.— V. 12 (3 Suppl B).— P. 5–20.
10. Goodnick, PJ; Goldstein, BJ Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders-II: efficacy and quality of life / *J. Psychopharmacol.*— 1998.— V. 12 (3 Suppl B).— P. 21–54.
11. Stahl S.M. Not so selective serotonin selective reuptake inhibitors / *J. Clin. Psychiatry*.— 1998.— V. 59 — P. 343–344.
12. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology 3rd Edition.— Cambridge University Press.— 2008.— 1132 p.
13. Hashimoto K. Sigma-1 receptors and selective serotonin reuptake inhibitors: clinical implications of their relationship. / *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*— 2009.— V. 9 — P. 197–204.
14. Hashimoto K. Can the Sigma-1 Receptor Agonist Fluvoxamine Prevent Schizophrenia? / *CNS Neurological Disorders — Drug Targets*.— 2009.— V. 8 — P. 470–474.
15. Hayashi T, Stahl SR The sigma-1 receptor and its role in the treatment of mood disorders / *Drugs Future*.— 2009.— Vol. 34.— P. 137–146.
16. Hartter S., Himing H., Weigman H. et al. Pharmacological differences-cal effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin / *J Clin. Psychopharmacol.*— 2001.— V. 21.— P. 167–174.
17. Utiger R. Melatonin the hormone of darkness. / *Engl. J. Med.*— 1992.— V. 9.— P. 1327–1377.
18. Thomson C., Praney C., Arend J. et al. A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects / *Br. J. Psychiatry*.— 1988.— V. 152.— P. 260–265.
19. Skene D., Bokowski C., Arend J. Comparison of the effects of acute fluvoxamine and desipramine administration on melatonin and cortisol production in humans / *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1994.— V. 37.— P. 181–186.
20. Henke C., Harter S., Schlomer R. et al. Differential effects of fluvoxamine and paroxetine on the secretion of melatonin / *Exp. Endocrinol. Diabetas*.— 1997.— V. 105.— P. 50–51.
21. Silver H., Barach J., Odnoporov N. et al. Melatonin secretion during fluvoxamine treatment in medical chronic schizophrenic patients evidence to selective serotonin-reuptake inhibitors / *Biol. Psychiatry*.— 1996.— V. 40.— P. 75–77.
22. Hashimoto, K.; Ishiwata, K. Sigma receptor ligands: possible application as therapeutic drugs and as radiopharmaceuticals / *Curr. Pharm. Des.*— 2006.— V. 12.— P. 3857–3876.
23. Hayashi, T.; Su, TP Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca²⁺ signaling and cell survival / *Cell*.— 2007.— V. 131 — P. 596–610.
24. Hayashi, T.; Su, TP An update on the development of drugs for neuropsychiatric disorders: focusing on

- the sigma-1 receptor ligand. / *Expert Opin. Ther. Targets.*—2008.— V. 12.— P. 45–58.
25. Hashimoto, K. Sigma-1 receptors and selective serotonin reuptake inhibitors: clinical implications of their relationship / *CNS Agents Med. Chem.*—2009.— V. 9.— P. 197–204.
 26. Narita N. Hashimoto K. Tomitaka S. Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain / *Eur. J. Pharmacol.*—1996.— V. 307.— P. 117–119.
 27. Takebayashi M., Hayash T., Su T.P. Nerve growth factor-induced neurite sprouting in PC12 cells involves sigma-1 receptors: implications for antidepressants / *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—2002.— V. 303.— P. 1227–1237.
 28. Nishimura T., Ishima T., Iyo M. Hashimoto K. Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth by fluvoxamine: role of sigma-1 receptors, IP3 receptors and cellular signaling pathways. / *PLoS ONE.*—2008.— V. 3.— P. 58.
 29. Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Klosterkötter, J. Intervention in the at-risk state to prevent transition to psychosis / *Curr. Opin. Psychiatry.*—2009.— V. 22.— P. 177–183.
 30. Tsa, S., Hayashi T., Su T. Hippocampal dendritogenesis and associated anchoring of NMDA and AMPA receptors are controlled by sigma-1 receptors / *Int. J. Neuropsychopharmacol.*—2006.— V. 6 (Suppl 1).— P. 167.
 31. Hayashi T., Su T. Sigma-1 receptors at galactosylceramide-Enriched lipid microdomains regulate Oligodendrocyte differentiation / *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—2004.— V. 101.— P. 14949–14954.
 32. Harrison P., Law A. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology / *Biol. Psychiatry.*—2006.— V. 60.— P. 132–140.
 33. Walterfang M., Wood S., Velakoulis D. Neuropathological, neurogenetic and neuroimaging evidence for white matter pathology in schizophrenia / *Neurosci. Biobehav. Rev.*—2006.— V. 30.— P. 918–948.
 34. Fields R. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders / *Trends Neurosci.*—2008.— V. 73.— P. 361–370.
 35. Franchini L., Serretti A., Smeraldi J. et al. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression / *Am. J. Psychiatry.*—1996.— V. 153.— P. 414–416.
 36. Del Porto, Alberto J. et al. Fluvoxamine in the treatment of major depressive disorder: an open multicentric study / *J. bras. psiquiatr.*—2007.— V. 56. (N1).— P. 17–22.
 37. Furuse T., Hashimoto K. Fluvoxamine monotherapy for psychotic depression: the potential role of sigma-1 receptors / *Annals of General Psychiatry.*—2009.— V. 8.— P. 26–36.
 38. Sonawalla S., Spillmann M., Kolsky A., et al. Efficacy of fluvoxamine in the treatment of major depression with comorbid anxiety disorders / *J Clin Psychiatry.*—1999.— V. 60 (N 9).— P. 580–583.
 39. Claghorn J., Earl C., Walczak D. Fluvoxamine maleate in the treatment of depression: a single-center, double-blind, placebo-controlled comparison with imipramine in outpatients / *J. Clin. Psychopharmacol.*—1996.— V. 16 (N2).— P. 113–120.
 40. Birkenhäger T. Broek W. van den Mulder P. Comparison of two-phase treatment with imipramine or fluvoxamine, both followed by lithium addition, in inpatients with major depressive disorder / *The American Journal of Psychiatry.*—2003.— V. 161.— P. 2060–2065.
 41. Freeman C., Trimble M., Deakin J. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison / *J. Clin. Psychiatry.*—1994.— V. 55 (N 7).— P. 301–315.
 42. Goodman W., Price L., Delgado P. et al. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Comparison of fluvoxamine and desipramine / *Arch. Gen. Psychiatry.*—1990.— V. 47.— P. 577–585.
 43. Goodman W., Ward H., Kablinger T. et al. Fluvoxamine in the treatment of obsessive-compulsive disorder and related conditions / *J. Clin. Psychiatry.*—1997.— V. 58 (Suppl. 5).— P. 32–49.
 44. Kessler R., McGonagle K., 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.— V. 51.— P. 8–19.
 45. Asnis G., Hameedi F., Goddard A. et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study in outpatients / *Psychiatry Res.*—2001.— V. 103.— P. 1–14.
 46. Hoehn-Saric R., McLeod D., Hipsley P. Effect of fluvoxamine on panic disorder / *J. Clin. Psychopharmacol.*—1993.— V. 13.— P. 321–326.
 47. Sandmann J., Lörch B., Bandelow B. et al. Fluvoxamine or placebo in the treatment of panic disorder and relationship to blood concentrations of fluvoxamine / *Pharmacopsychiatry.*—1998.— V. 31.— P. 117–121.
 48. Den Boer J., Westenberg HGM. Effect of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorders: a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline / *Int. Clin. Psychopharmacol.*—1988.— V. 3.— P. 59–74.
 49. Westenberg H., Stein D., Yang H. et al. A double-blind placebo-controlled study of controlled release fluvoxamine for the treatment of generalized social anxiety disorder / *J Clin. Psychopharmacol.*—2004.— V. 24.— P. 49–55.
 50. Bakish D., Hooper C., Filteau M. et al. A double-blind, placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia / *Psychopharmacol. Bull.*—1996.— V. 32.— P. 135–41.
 51. De Boer M., Op den Velde W., Falger P. Fluvoxamine treatment for chronic PTSD: a pilot study / *Psychother Psychosom.*—1992.— V. 57.— P. 158–63.
 52. Escalona R., Canive J., Calais L. et al. Fluvoxamine treatment in veterans with combat-related post-traumatic stress disorders / *Depress Anxiety.*—2002.— V. 15.— P. 29–33.

53. Marmar C., Schoenfeld F., Weiss D. et al. Open trial of fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder / *J Clin Psychiatry*.—1996.— V. 57 (Suppl 8).— P. 66-70.
54. Hashimoto K. Can the Sigma-1 Receptor Agonist Fluvoxamine Prevent Schizophrenia? / *CNS Neurological*.—2009.— V. 8.— P. 470-474.
55. Silver H. Fluvoxamine in treatment of negative symptoms of schizophrenia / *Expert Opin. Pharmacother*.—2004.— V. 5.— P. 2053-2058.
56. Yeh M., Shirayama Y., Watanabe H. Fluvoxamine as an agonist of the sigma-1 receptors and improvement of cognitive deficits in patients with schizophrenia / *Biol. Psychiatry*.—2008.— V. 32.— P. 1072-1073.
57. Hayashi, T.; Stahl, SR sigma-1 receptor and its role in treatment of mood disorders / *Biol. Psychiatry*.—2009.— V. 34.— P. 137-146.
58. Nuijten M., Hadjadjeba L., Evans Ch. et al. Cost Effectiveness of Fluvoxamine in treatment of Recurrent Depression in France / *Pharmacoeconomics*.—1998.— V. 14 (N 4).— P. 433-445.

Сведения об авторе

Иванов Михаил Владимирович—д.м.н., профессор, главный науч. сотр. отделения биологической терапии психически больных Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева.
E-mail: <mikhailivanov@bekhterev.ru