

Возможности применения феварина (флувоксамина) в терапии аффективных нарушений, встречающихся при болезнях зависимости

ВИННИКОВА М.А. д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе,
руководитель отделения клинической психофармакологии; e-mail: vinnikova@nrca-rf.ru

КОЗЫРЕВА А.В. к.м.н., зав. отделением клинической психофармакологии; e-mail: ankozyreva@yandex.ru

Национальный научный центр наркологии Минздравсоцразвития России, Москва

В результате анализа более 55 статей российских и зарубежных авторов сделаны выводы об особенностях действия, эффективности и безопасности использования препарата из группы СИОЗС — феварина (флувоксамина). Подробно описаны сложные биологические механизмы действия препарата, в частности, влияние на катехоламиную и серотониновую нейромедиацию. Описана роль сигма- () рецепторов в терапии депрессивных нарушений, а также указана способность феварина (флувоксамина) связываться с этими рецепторами. Флувоксамин (феварин) обладает наибольшим родством к 1-рецепторам среди СИОЗС. Указаны новые данные в отношении влияния феварина на биотрансформацию мелатонина. Показано, что СИОЗС оказывают меньшее негативное влияние на когнитивные функции, чем другие группы психотропных препаратов. Обнаружены значительные внутриклассовые различия: флувоксамин незначительно влияет на когнитивные функции. Рассмотрен широкий спектр терапевтического действия препарата на аффективные нарушения в структуре различных расстройств. Приведены данные об эффективности феварина в терапии химических зависимостей: алкоголизма, опиийной наркомании. Сделаны выводы, что профиль его клинического действия оптимален для купирования аффективной патологии в структуре болезней зависимости.

Ключевые слова: СИОЗС, депрессивные расстройства, аффективные нарушения, алкоголизм, опиийная зависимость, патологическое влечение к ПАВ.

Проблемы высокой коморбидности болезней зависимости и депрессивных нарушений неоднократно обсуждались в отечественных и зарубежных исследованиях. Выявлено, что депрессии у больных алкоголизмом развиваются в 10—30% случаев. Это более, чем в 2 раза превышает распространенность депрессии в общей популяции [27], при этом у 10% имеет место тяжелая суцидоопасная депрессия, полностью соответствующая диагностическим критериям большого депрессивного эпизода [19]. Риск суцида при хроническом алкоголизме составляет 7%, что превышает соответствующие данные при шизофрении (4%) и аффективных расстройствах (6%). Следует помнить, что в то же время, 30—35% пациентов, страдающих депрессией, обнаруживают проявления алкогольной зависимости [8].

В клинической картине алкогольной зависимости практически облигатно присутствуют аффективные расстройства, являясь, прежде всего, фрагментом других, более сложных патологических состояний — патологического влечения к алкоголю, алкогольного абстинентного синдрома, алкогольной деградации. Несомненно, основной мишенью терапии является патологическое влечение к психоактивным веществам. В сложной структуре этого синдрома одними из важнейших нарушений являются аффективные [1, 7]. Не вызывает сомнения тесная

взаимосвязь патологического влечения к психоактивным веществам и расстройств депрессивного круга. Часто именно аффективные колебания приводят к обострению или редукции патологического влечения. Возможны, однако, и синдромально обособленные эмоциональные нарушения с типичными клиническими закономерностями (суточные колебания настроения, дереализация, идеи виновности и т.д.). Они относятся либо к коморбидной патологии, обычно депрессивного спектра, неявной прежде, но манифестировавшей в связи со злоупотреблением алкоголем, либо к вторичной эмоциональной патологии, "вызревающей" в недрах алкоголизма [50, 52].

Общеизвестно, что патогенетической основой депрессивных состояний является ослабление моноаминергических нейромедиаторных процессов в мезолимбических структурах мозга, в частности, недостаточность катехоламинов (КА) и (или) серотониновой нейромедиации. Ряд отечественных и европейских исследователей убедительно высказываются в пользу центральной серотониновой недостаточности как основного нейрхимического механизма развития депрессивных нарушений при алкоголизме: с одной стороны, алкоголь подавляет выработку церебральных моноаминов, с другой, блокирует ферментативное превращение 5-гидрокситриптамина (серотонина) [20].

Многочисленные экспериментальные и клинико-биохимические данные привели к заключению, что первичным звеном сложных изменений в деятельности мозга при хронической алкогольной интоксикации являются нарушения катехоламинавой (КА) нейромедиации в лимбических структурах мозга, участвующих в формировании эмоций, мотиваций и влечения, и, в первую очередь, в "системе подкрепления" мозга [4, 5]. При однократном приеме алкоголя здоровым человеком в синапсах мезолимбических образований мозга дополнительно высвобождаются из депо норадреналин (НА) и дофамин (ДА), что приводит к временному повышению активности, настроения, эйфории. Под влиянием соответствующих ферментов КА быстро подвергаются разрушению, и их концентрация в синаптических окончаниях по сравнению с обычным уровнем снижается, приводя к заторможенности, сонливости. При регулярном употреблении алкоголя возникает постоянный дефицит КА, что может привести к развитию депрессивных состояний. Описанные процессы являются одной из биологических основ формирования "психической" зависимости от алкоголя: в отсутствие спиртного человек испытывает дискомфорт, а прием алкоголя временно улучшает его состояние. Тем самым формируется механизм регулярного потребления алкоголя, что, в свою очередь, сопровождается прогрессивным снижением содержания КА в депо и провоцирует компенсаторный ускоренный синтез этих нейромедиаторов. На этом этапе активизируются ферменты, контролируемые синтез КА, и, с другой стороны, снижается активность метаболизирующих КА ферментов. При прекращении приема алкоголя синтез КА остается ускоренным, и, как следствие, значительно повышается концентрация ДА в мозге и крови, что является нейрохимической основой развития абстинентного синдрома (АС). При высоком уровне ДА резко активизируются ферменты метаболизма КА, что в течение нескольких дней возвращает содержание этих нейромедиаторов на очень низкий уровень. Кроме того, у больных алкоголизмом снижается чувствительность постсинаптических ДА₂-рецепторов.

Таким образом, для больного алкоголизмом при регулярном употреблении алкоголя, в постабстинентном состоянии и в период формирования ремиссии характерно низкое содержание КА в мозге и крови и снижение чувствительности постсинаптических ДА рецепторов. Именно низкая концентрация нейромедиаторов из группы КА в синаптических образованиях обуславливает влечение к алкоголю, так как дополнительное высвобождение их из депо под влиянием алкоголя вновь временно улучшает состояние больного. Следует подчеркнуть, что нарушения функций КА неизбежно сопровождаются сдвигами других

нейромедиаторных процессов, и, в первую очередь, серотониновой и ГАМК нейромедиации.

Указанные нейрохимические сдвиги при алкоголизме являются биологической базой формирования депрессивных расстройств, которые, как следует из вышесказанного, чаще всего входят в структуру патологического влечения к алкоголю. Именно поэтому применение антидепрессантов является патогенетическим методом лечения алкогольной зависимости [6].

Во многих исследованиях отмечается, что депрессивные расстройства при наркологических заболеваниях отличаются полиморфизмом проявлений, нечеткостью синдромального оформления и носят атипичный и зачастую скрытый характер [10, 11]. Практически не встречается классическая депрессивная триада (сниженное настроение, интеллектуальная и двигательная заторможенность), отсутствует витальность симптоматики, не характерен суточный ритм аффективных колебаний. Кроме того, клиническую картину существенно усложняет выраженная вегетативная симптоматика, являющаяся остаточным проявлением синдрома отмены.

Использование в этой связи "больших" антидепрессантов, обладающих мощным тимоаналептическим действием на депрессивные расстройства эндогенного генеза, не всегда целесообразно. Применение антидепрессантов трициклической структуры и ингибиторов МАО в случае алкогольной зависимости осложнено в связи с их множественными побочными эффектами и нежелательными взаимодействиями: потенцирование алкоголя, передозировки, коллаптоидные состояния, холинолитический делирий, судорожный синдром, кардиотоксичность, тираминовые осложнения (на красное вино и пиво), интеракции с препаратами дисульфирама [9]. Появление препаратов с высокой селективностью действия на ту или иную нейромедиаторную систему расширило набор терапевтических возможностей, повысило безопасность лечения. Это в первую очередь относится к антидепрессантам с серотонинергическим механизмом действия (СИОЗС). Высокая эффективность, широкий спектр терапевтического действия, хорошая переносимость, удобство в подборе дозы создает ряд преимуществ по сравнению с трициклическими антидепрессантами (ТЦА). Мощност серотонинергического действия является основным фактором, определяющим выраженность клинического эффекта этой группы препаратов, а высокая селективность определяет хорошую переносимость и сводит к минимуму побочные эффекты при их применении. Во многих зарубежных странах СИОЗС вытесняют ТЦА. В последнее время появились научные данные, свидетельствующие о непосредственном купирующем действии антидепрессантов на ПВА (anticraving

effect), в том числе при отсутствии собственно депрессивных расстройств в клинических проявлениях заболевания [40].

Весьма интересным для практиков является изучение роли сигма (σ) рецепторов в терапии депрессивных нарушений. Давно предполагалась роль сигма рецепторов в различных нейрональных функциях и функциях головного мозга, однако их точное биохимическое и физиологическое действие и потенциальное участие в неврологических и психиатрических расстройствах оставалось неизвестным. Однако данные проводившихся в течение практически 30 лет исследований в из различных областях науки постепенно открывали завесу над биологической функцией и клиническим значением σ -рецепторов. Последние данные, касающиеся прежде загадочных σ -рецепторов, позволяют предположить, что этот класс рецепторов может быть новой мишенью для терапевтического применения. Эти рецепторы представляют собой внутриклеточные молекулы, которые можно разделить по меньшей мере на два подтипа — 1 и 2.

В недавно проведенном исследовании обнаружено, что 1-рецепторы обладают биологической активностью молекулярного шаперона, при этом такая активность может изменяться при активации/инактивации различными синтетическими веществами, которые способны связываться с 1-рецепторами. Некоторые используемые в клинической практике антидепрессанты способны связываться с 1-рецепторами. В доклинических исследованиях было показано, что селективные агонисты 1-рецепторов приводят к относительно быстрому развитию антидепрессивного действия. Такие вещества находятся на стадии клинических исследований. Наибольшей агонистической активностью из всех групп психотропных препаратов обладают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), по сравнению с трициклическими антидепрессантами и производными бутирофенона. Наибольшим же сродством к 1-рецепторам среди СИОЗС обладает флувоксамин. Хотя фармакологическая/биологическая значимость способности связывания с 1-рецепторами находится еще на стадии изучения, в нескольких научных работах было показано влияние агонистов 1-рецепторов на депрессивные расстройства и улучшение когнитивных функций [26].

Родоначальником современных антидепрессантов из группы СИОЗС является феварин (международное общепринятое название (INN) — флувоксамин малеат, *fluvoxamine maleate*). Препарат разработан компанией Solvay Pharma и применяется в клинической практике с 1983 г. Генерическое название — флувоксамин.

Феварин — производное аралкикетона, это единственный СИОЗС, имеющий моноциклическую структуру.

Основными показаниями для назначения препарата являются депрессивные расстройства разной степени выраженности — от неглубоких депрессий пограничного регистра с невротической симптоматикой, в частности, ипохондрического, обсессивно-фобического и тревожного характера, до тяжелых депрессивных состояний с суицидальным риском. Кроме того, феварин показан при лечении обсессивно-компульсивных расстройств. Выпускается в виде таблеток по 0,05 и 0,1 г в упаковке по 15 штук. Суточная доза препарата 0,05—0,2 г, в отдельных случаях она может достигать 0,3—0,4 г. Оптимальной является доза 0,1 г на ночь (рекомендована ВОЗ). Суточные дозы свыше 150 г следует разделять на два приема. После приема внутрь феварин полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, при этом прием пищи не влияет на всасываемость [58]. Максимальные концентрации препарата в плазме крови отмечаются через 3—8 ч после введения. Средний период полувыведения из плазмы крови, составляющий для однократной дозы 13—15 ч, несколько увеличивается при многократном приеме (17—22 ч), а равновесные концентрации в плазме крови (*steady-state*), как правило, достигаются через 10—14 дней [44, 57, 58].

Феварин биотрансформируется в печени, его метаболиты фармакологически неактивны [44]. Так как степень связывания феварина с белками плазмы крови человека высокая, то препарат имеет более низкий потенциал взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

По своему клиническому действию феварин относится к антидепрессантам-седатикам. Он обладает умеренно выраженным тимоаналептическим, выраженным анксиолитическим и вегетостабилизирующим действием.

Препарат в слабой степени угнетает пресинаптический захват дофамина и практически не влияет на метаболизм норадреналина. Феварин более сильный блокатор обратного захвата серотонина, чем флуоксетин, кломипрамин, amitриптилин, имипрамин и дезипрамин, и несколько менее сильный, чем пароксетин, сертралин и циталопрам [30, 34]. При этом является менее сильным блокатором обратного захвата норадреналина и дофамина, чем пароксетин, сертралин и флуоксетин [30], что обуславливает меньший риск отрицательных побочных эффектов, связанных с блокадой норадренергических и дофаминергических рецепторов. Из-за низкого сродства к холинергическим рецепторам для феварина характерна низкая частота антихолинергических побочных эффектов [12, 59]. При этом антидепрессивная активность фе-

варина по меньшей мере эквивалентна аналогичной эффективности трициклических и тетрациклических антидепрессантов [43, 48]. По скорости наступления эффекта (первые 14 дней терапии) не уступает альпразоламу и миансерину. По анксиолитической активности занимает промежуточное место между кломипрамином и amitриптилином. В отличие от трициклических антидепрессантов, феварин не оказывает негативного влияния на психомоторные функции и когнитивные способности [28]. В многочисленных исследованиях, посвященных сравнительному анализу эффективности СИОЗС, доказано, что феварин обладает эквивалентной депрессивной активностью по сравнению с другими СИОЗС (пароксетином, флуоксетином, сертралином, циталопрамом [22, 25].

Феварин безопасен и хорошо переносится как при кратковременной, так и при длительной терапии, что доказано в общей сложности в 66 исследованиях, проведенных по всему миру [59]. Наиболее распространенным побочным эффектом препарата является тошнота (15,7%). Общая частота серьезных побочных эффектов составляет приблизительно 2%. Феварин безопасен при передозировке [16]. Редким, но грозным осложнением терапии феварином, как и другими СИОЗС, является так называемый серотониновый синдром, проявляющийся тошнотой, иногда рвотой, отрыжкой, болями в животе, диареей, артериальной гипертензией, различными неврологическими нарушениями. В более тяжелых случаях появляются скованность мышц, психомоторное возбуждение, гипертермия, профузное потовыделение, резкая тахикардия. Состояние может напоминать злокачественный нейролептический синдром. Антидотом при серотониновом синдроме, вызванном приемом феварина, может являться ципрогептадин [12]. Феварин крайне редко вызывает негативные реакции при отмене препарата. Оценка Британской базы данных наблюдений реакций после отпуска препарата из аптеки выявила только 0,03 подобных сообщения на 1000 рецептов феварина [46].

В психиатрии накоплено немало данных, подтверждающих эффективность и хорошую переносимость флувоксамина (феварина) при депрессивных состояниях разного генеза и различной степени тяжести [47, 56]. Его эффективность доказана в многочисленных клинических испытаниях, охватывающих в общей сложности более 38 тыс. пациентов. Так, два крупнейших несравнительных исследования по результатам врачебной практики, включавших более 12 тыс. пациентов [18, 37], продемонстрировали среднее снижение по шкале оценки депрессии Монтомери—Асберга (MADRS) на 59 и 68%, соответственно, что было достигнуто через шесть недель терапии феварином в дозе 50—300 мг/сутки.

Терапевтический профиль препарата идеально подходит для лечения депрессии с тревожными расстройствами [41]. Частота положительного эффекта при лечении пациентов с бредовой депрессией сравнима с той, что наблюдается при обычной терапии (электрошок, комбинация антидепрессантов с антипсихотиками) [60]. В ряде исследований показано, что для снятия симптомов тревоги препарат столь же эффективен, что и бензодиазепины [32], он также предотвращает повторное появление тревоги при отмене терапии бензодиазепинами у пациентов с бензодиазепиновой зависимостью и тревожными расстройствами [42]. Феварин приводит к значительному снижению активности суицидальных тенденций [35]. Доказана эффективность феварина при лечении предменструального дисфорического расстройства [23], дисморфофобических расстройств [45]. Положительные результаты наблюдаются при использовании феварина для терапии патологического влечения к азартным играм [31], синдрома навязчивых покупок [17], трихотилломании [54], нейрогенной булимии [21]. Феварин эффективен в терапии обсессивно-компульсивных расстройств [24], в том числе у детей и подростков [49]. Он является первым антидепрессантом группы СИОЗС, разрешенным к применению у детей. Феварин снижает как число приступов, так и степень тревоги у пациентов с паническими атаками [51], значительно облегчает симптоматику ПТСР [36], социальных фобий [55].

СИОЗС широко используют и при терапии социофобии. Связанные с развитием социофобии снижение качества жизни, подавленность, снижение продуктивности и ухудшение социальных связей свидетельствуют о необходимости лечения этого состояния для уменьшения его влияния на повседневную жизнь больного. Однако многие препараты, используемые для лечения социофобии, в большей или меньшей степени ухудшают когнитивные функции. Более того, они могут оказывать неблагоприятное действие на больного за счет седации, спутанности и ухудшения памяти, опосредованно увеличивая риск несчастных случаев или травм. Психофармакологические препараты различаются по их способности влиять на когнитивные и психомоторные функции. Во многих исследованиях было показано, что наименьшее влияние на поведенческое функционирование имеют СИОЗС, в частности, флувоксамин. Наибольшее же влияние отмечено у бензодиазепинов, в частности, у лоразепама. Полученные данные позволяют врачу выбрать необходимый препарат, который позволит обеспечить наилучшую безопасность пациенту и улучшить терапевтический исход [29].

Феварин способен усиливать эффекты нейролептиков при лечении негативных симптомов шизофре-

нии [53], а также может с успехом использоваться для лечения аутизма, способствуя подавлению навязчивых мыслей, неадекватного поведения и агрессии, улучшая некоторые аспекты социального взаимодействия, особенно речевые навыки [39].

В настоящее время исследователями разных стран уделяется особое внимание теме циркадианных ритмов, как при нормальном функционировании, так и при психических расстройствах. Наибольшее значение в формировании правильных циркадианных ритмов сон-бодрствование придает биотрансформации мелатонина. Мелатонин же, имеет низкую биодоступность и быстро метаболизируется при пероральном применении, чем сдерживается его терапевтическое применение. Было проведено исследование, которое показало влияние флувоксамина на метаболизм мелатонина. В ходе этого исследования была продемонстрирована мощная блокада метаболизма мелатонина после добавления в реакционную среду флувоксамина. При этом, другие антидепрессанты (циталопрам, дезипрамин, флуоксетин, имипрамин, пароксетин), тестируемые наравне с флувоксамином, не показали сходных эффектов. Полученные данные являются перспективными в отношении использования флувоксамина в качестве усиливающего агента с целью повышения терапевтической эффективности мелатонина., например, у пациентов с тяжелыми нарушениями сна [13].

Использование феварина в наркологической практике также имеет существенную доказательную базу. Так, в ряде зарубежных исследований было показано, что феварин снижает симптомы зависимости и алкогольную депрессию [15, 33], способствует отказу от потребления алкоголя [14] и улучшает память и когнитивные способности у этих пациентов [38].

В Национальном Научном Центре наркологии Росздрава проводился ряд исследований, позволивших доказать эффективность феварина в терапии химических зависимостей. Под руководством проф. Н.Н.Иванца [6, 7] проводилось сравнительное изучение терапевтических возможностей таких антидепрессантов, как феварин — его получали 40 больных в течение 10 дней; коаксил (тианептин) — 25 больных принимали препарат 40 дней; гептрал — назначался 20 больным на 30 дней, леривон (миансерин) — получали 30 больных на протяжении 30 дней. Изучались анксиолитические, седативные, снотворные, вегетостабилизирующие свойства указанных препаратов. Особое внимание уделялось их действию на патологическое влечение к алкоголю. Одновременно для сравнения 15 больных получали амитриптилин. Исследование проводилось в абстинентном и постабстинентном состояниях. Результаты исследования продемонстрировали отчетливую способность фева-

рина воздействовать на патологическое влечение к алкоголю, если оно проявляется пониженным настроением, раздражительностью, тревогой, страхом, нарушениями сна. В большинстве наблюдений такой эффект феварина отмечался уже на 3-й день терапии: к этому времени в два раза уменьшалась выраженность ПВА, а с 4-го дня лечения выравнивалось настроение. Полученные данные были аналогичными как при использовании препарата в абстинентном состоянии, так и при купировании ПВА вне абстинентного синдрома. В меньшей степени феварин воздействовал на соматовегетативные нарушения. Авторы делают вывод о выраженном действии феварина на патологическое влечение к алкоголю, хорошем антидепрессивном, анксиолитическом, седативном эффектах, но отмечают некоторую недостаточность его вегетостабилизирующего действия.

В.Б.Альшулер с соавт. [2, 3] изучили влияние феварина на синдром патологического влечения с преобладанием в его структуре депрессивных нарушений и без них. В исследовании участвовало 25 больных с алкогольной зависимостью с признаками обострения ПВА. Все пациенты были разделены на две группы: в первую вошли 11 больных с преобладанием в структуре ПВА идеаторных и поведенческих расстройств, во второй группе (14 пациентов) в рамках ПВА на первый план выступали депрессивные нарушения. Феварин назначался после купирования ААС, не ранее 5—7-го дня воздержания от алкоголя, в дозе от 50 мг до 100—200 мг в один—два приема. Длительность курса составила 4 недели. Было выявлено отчетливое антикрейвинговое действие феварина. В первой группе пациентов уже к 7-му дню терапии интенсивность идеаторного компонента ПВА снижалась практически в два раза. Специфические поведенческие расстройства купировались медленнее — к 14-му дню терапии. Во второй группе терапевтический эффект препарата был замечен уже на 1-й неделе приема. Наиболее ярко он проявлялся в отношении тревожной симптоматики: уже к третьим суткам уменьшились проявления тревоги, эмоциональной лабильности, пониженного настроения. В меньшей степени редукции поддавались дисфорические расстройства. К 5-м суткам выраженность депрессивных нарушений снизилась в три раза, начиная с 7-х суток, темп регресса депрессивной симптоматики снизился, состояние пациентов оставалось стабильным до конца наблюдения, признаков повторной актуализации ПВА не наблюдалось. В приведенном исследовании у трех пациентов имели место побочные явления в виде кожно-аллергической реакции (1 случай) и диспептических расстройств (два наблюдения). Авторы делают вывод о несомненном антикрейвинговом эффекте феварина, который развивается к 7—14-м суткам при-

ема. Больше влияние препарат оказывает на ПВА с преобладанием в структуре обострений депрессивных расстройств. Наиболее выражены анксиолитический, седативный и эугипнический эффекты феварина, что позволяет эффективно использовать препарат в терапии ПВА. Рекомендованные авторами дозы для купирования ПВА 100—200 мг, для поддерживающей терапии — 50—100 мг в течение не менее 1 месяца. Авторы особо подчеркивают экономическую целесообразность применения феварина.

Вопрос о применении антидепрессантов в терапии героиновой наркомании до сих пор остается недостаточно разрешенным. Феноменология аффективных расстройств здесь нетипична, структура их лабильна и тесно спаяна как с динамикой патологического влечения, так и с личностной структурой пациента [11]. Общеизвестной является крайняя резистентность этих состояний к проведению антидепрессивной терапии. Антидепрессанты при использовании их в качестве монотерапии оказываются недостаточно эффективными.

В клиническом отделении детской и подростковой наркологии НИЦ наркологии Росздрава было предпринято сравнительное исследование эффективности феварина, леривона и триттико у больных героиновой наркоманией [10, 11]. В исследовании приняли участие 60 больных героиновой наркоманией. На 7—10-й день терапии, после нивелирования острых абстинентных расстройств, больные начинали предъявлять жалобы на плохое настроение, скуку, требовали немедленной выписки. Недостаточным был ночной сон, часто имели место ипохондрические жалобы. При этом категорически отрицалось патологическое влечение к наркотику. Все пациенты были разделены на 4 группы. В первой терапия антидепрессантами не проводилась, во второй назначался леривон в дозе 60—90 мг в сутки, в третьей использовался триттико в дозе 300—450 мг в сутки, в 4-й группе назначался феварин в суточной дозе 50—250 мг. Антидепрессанты назначались на 7—12-й день терапии. Антидепрессивный эффект феварина развивался достаточно быстро, уже на 2—3-й день терапии. У большинства пациентов препарат был эффективен в суточной дозе 100—150 мг, в резистентных случаях 200—250 мг в сутки. Преимущественным спектром действия препарата оказался седативный, но с клинически отчетливым повышением настроения. Авторы обращают внимание на более быструю редукцию резидуальных алгических проявлений опийного абстинентного синдрома, что может быть следствием антиноцицептивного действия препарата Феварин не вызывал обострений влечения к героину, не оказывал стимулирующего действия. По сравнению с леривоном и триттико синдром патологического влечения в

ходе терапии феварином редуцировался значительно быстрее и эффективнее. Помимо более сильного антидепрессивного действия, феварин занимал как бы промежуточное положение: с одной стороны, он был лишен активирующего компонента эффекта леривона, с другой стороны, не имел выраженного седативного действия, как триттико. Авторами делается вывод об отчетливых преимуществах феварина для коррекции аффективных нарушений у героиновых наркоманов.

Таким образом, к настоящему времени накоплена достаточная информационная база для доказательства эффективности феварина в наркологической практике. Профиль его клинического действия оптимален для купирования аффективной патологии в структуре болезней зависимости.

Настоящая статья ориентирована на врачей-практиков. Авторы надеются, что приведенные данные позволят помочь врачам выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат, который позволит достаточно время сохранять пациента в терапевтической программе, тем самым, улучшит терапевтические результаты.

Список литературы

1. Альтшулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю. Вопросы клиники и терапии. — М.: Импидж, 1994. — 216 с.
2. Альтшулер В.Б., Кравченко С.Л., Русинов А.В. Применение феварина для лечения больных алкоголизмом// Социальная и клиническая психиатрия. 2003. — № 3. — С. 42—44.
3. Альтшулер В.Б., Винникова М.А., Кравченко С.Л. Феварин (флувоксамин) в терапии синдрома патологического влечения к алкоголю// Вопросы наркологии. — 2005. — № 6. — С. 15—20.
4. Анохина И.П. Биологические основы лечения алкоголизма антидепрессантами// Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психотропным веществам/ Под ред. проф. Н.Н.Иванца. — Москва, 2000. — С. 17—21.
5. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Шибаква Т.Л. и соавт. Лечение алкоголизма антидепрессантами// Вопросы наркологии. — 1993. — № 4. — С. 6—10.
6. Иванец Н.Н. Современная концепция терапии наркологических заболеваний. В кн. Лекции по клинической наркологии. — М., 1995. — С. 109.
7. Иванец Н.Н. Место антидепрессантов в терапии патологического влечения к алкоголю/ Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психотропным веществам/ Под ред. проф. Н.Н.Иванца. — М., 2000. — С. 8—16.
8. Милопольская И.М., Коньков Е.М., Булаев В.М. Феварин — антидепрессант СИОЗС: применение в терапии хронического алкоголизма. Институт клинической фармакологии Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств МЗ РФ. — <http://www.medicaexpress.uz/index.php?id=0310-11&lang=ru>.
9. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб.: Медицинское информационное агентство, 1996. — 568 с.
10. Надеждин А.В. Применение антидепрессанта леривона в составе комплексной терапии у несовершеннолетних героиновых наркоманов// Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психоактивным веществам/ Под ред. проф. Н.Н.Иванца. — М., 2000. — С. 3—10.

11. Надеждин А.В., Воронков А.А., Тетенева Е.Ю. и др. Антидепрессант феварин в комплексной терапии героиновой наркомании// Вопросы наркологии. — 2002. — № 3. — С. 26—33.
12. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Фармакотерапия в наркологии. — М.: Медицина, 2000. — 348 с.
13. Харттер С., Ксиминг Ван, Вейгман Х., Фридберг Т., Абану М. и др. Избирательное влияние флувоксамина и других антидепрессантов на биотрансформацию мелатонина// Journal Clin. Psychopharmacology. — 2001. — Vol. 21. — P. 167—174.
14. Angelone S.M., Bellini L., Di Bella D. et al. Effects of fluvoxamine and citalopram in maintaining abstinence in a sample of Italian detoxified alcoholics// Alcohol and Alcoholism. — 1998. — Vol. 33. — P. 151—156.
15. Archambault J.-C., Douge R. Efficacité de la fluvoxamine chez des malades alcooliques, alcoolodépendants, hospitalisés en vue d'un sevrage// Psychological Medicine. — 1988. — Vol. 20. — P. 259—270.
16. Barbey J.T., Roose S.P. SSRI safety in overdose// Journal of Clinical Psychiatry. — 1998. — Vol. 59 (Suppl 15). — P. 42—28.
17. Black D.W., Monahan P., Gabel J. Fluvoxamine in the treatment of compulsive buying// Journal of Clinical Psychiatry. — 1997. — Vol. 58. — P. 159—163.
18. Cialdella E. Fluvoxamine in the management of depressive patients// Gazette Medicale. — 1991. — Vol. 98. — P. 43—47.
19. Depression guideline panel. Depression in primary care: Diagnosis and Detection. Clinical practice guideline. — Rockville, U.S. Dept. Of Healthcare, 1993. — Vol. 1. — 125 p.
20. Farren C.K. Serotonin and alcoholism: clinical and experimental research// I. Serotonin Res. — 1995. — Vol. 2 (1). — P. 9—26.
21. Fichter M.M., Leibl C., Rief W. Effects of fluvoxamine on depression, anxiety and other areas of general psychopathology in bulimia nervosa// Pharmacopsychiatry. — 1997. — Vol. 30. — P. 85—92.
22. Franchini L., Gasperini M., Perez J. et al. A double-blind study of long-term treatment with sertraline or fluvoxamine for prevention of highly recurrent unipolar depression// Journal of Clinical Psychiatry. — 1997. — Vol. 58. — P. 104—107.
23. Freeman E.W., Rickels K., Sondheimer S.J. Fluvoxamine for premenstrual dysphoric disorder: a pilot study// Journal of Clinical Psychiatry. — 1996. — Vol. 57 (Suppl 8). — P. 56—60.
24. Greist J.H., Jenike M.A., Robinson D., Rasmussen S.A. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial// European Journal of Clinical Research. — 1995. — Vol. 7. — P. 195—204.
25. Haffmans P.M., Timmerman L., Hoogduin C.A. Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a double-blind, multicentre study// International Clinical Psychopharmacology. — 1996. — Vol. 11. — P. 157—164.
26. Hayashi T., Stahl S.L. Sigma-1-receptors and depression// Drugs of the Future. — 2009. — Vol. 34(2). — P. 137—146.
27. Helzer I.E., Pryzbeck T.R. The cooccurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact of treatment// Stud. Alcohol. — 1998. — Vol. 49. — P. 219—224.
28. Hindmarch I. The behavioural toxicity of antidepressants: effects on cognition and sexual dysfunction// International Clinical Psychopharmacology. — 1998. — Vol. 13 (Suppl 6). — P. 5—8.
29. Hindmarch I. Побочные когнитивные эффекты психофармакологических препаратов, используемых для лечения социофобии// Международный журнал клинической практики
30. Hittel J. Comparative pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)// Nordisk Journal of Psychiatry. — 1993. — Vol. 47 (Suppl 30). — P. 5—12.
31. Hollander E., DeCaria C.M., Mari E. et al. Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling// American Journal of Psychiatry. — 1998. — Vol. 155. — P. 1781—1783.
32. Laws D., Ashford J.J., Anstee J.A. A multicentre double-blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice// Acta Psychiatrica Scandinavica. — 1990. — Vol. 81. — P. 185—189.
33. Lejoyeux M. Use of serotonin (5-hydroxytryptamine) reuptake inhibitors in the treatment of alcoholism.
34. Leonard B.E. Pharmacological differences of serotonin reuptake inhibitors and possible clinical relevance// Drugs. — 1992. — Vol. 43 (Suppl. 2). — P. 3—10.
35. Letizia C., Kapik B., Flanders W.D. Suicidal risk during controlled clinical investigations of fluvoxamine// Journal of Clinical Psychiatry. — 1996. — Vol. 57. — P. 415—421.
36. Marmar C.R., Schoenfeld F., Weiss D.S. et al. Open trial of fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder// Journal of Clinical Psychiatry. — 1996. — Vol. 57 (Suppl 8). — P. 66—70.
37. Martin A.J., Tebbs V.M., Ashford J.J. Affective disorders in general practice. Treatment of 6000 patients with fluvoxamine// Pharmatherapeutica. — 1987. — Vol. 5. — P. 40—49.
38. Martin P.R., Adinoff B., Lane E. et al. Fluvoxamine treatment of alcoholic amnesic disorder// European Neuropsychopharmacology. — 1995. — Vol. 5. — P. 27—33.
39. McDougle C.J., Naylor S.T., Cohen D.J. et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder// Archives of General Psychiatry. — 1996. — Vol. 53. — P. 1001—1008.
40. Naranjo C., Sellers E., Sullivan J. et al. The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake// Clin. Pharm. Ther. — 1987. — Vol. 41. — P. 266—274.
41. Nutt D. Management of patients with depression associated with anxiety symptoms// Journal of Clinical Psychiatry. — 1997. — Vol. 58 (Suppl 8). — P. 11—16.
42. Nutting DO, Bach M, Baischer W et al. Effects of fluvoxamine on benzodiazepine discontinuation symptoms// Clinical Neuropharmacology. — 1992. — Vol. 15 (Suppl 1). — P. 28B.
43. Ottevanger EA. Fluvoxamine and clomipramine in severely depressed hospitalised patients: a randomised, double-blind study// L'Encephale. — 1995. — Vol. 21. — P. 317—321.
44. Overmars H., Scherpenisse P.M., Post L.C. Fluvoxamine maleate: metabolism in man// European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. — 1983. — Vol. 8. — P. 269—280.
45. Phillips K.A., Dwight M.M., McElroy S.L. Efficacy and safety of fluvoxamine in body dysmorphic disorder// Journal of Clinical Psychiatry. — 1998. — Vol. 59. — P. 165—171.
46. Price J.S., Waller P.C., Wood S.M. et al. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin reuptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal// British Journal of Clinical Pharmacology. — 1996. — Vol. 42. — P. 757—763.
47. Rapaport M.H., Judd L.L. Minor depressive disorder and subsyndromal depressive symptoms: functional impairment and response to treatment// Journal of Affective Disorders. — 1998. — Vol. 48. — P. 227—232.
48. Remick R.A., Reesal R., Oakander M. et al. Comparison of fluvoxamine and amitriptyline in depressed outpatients// Current Therapeutic Research. — 1994. — Vol. 55. — P. 243—250.
49. Riddle M. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents// British Journal of Psychiatry. — 1998. — Vol. 35 (Suppl). — P. 91—96.
50. Salloum I., Dennis C., Michael E. Male depression, alcoholism and violence. — Lundbeck Institute, Martin Dunitz Ltd., 2000. — 97 p.
51. Sandmann J., Lorch B., Bandelow B. et al. Fluvoxamine or placebo in the treatment of panic disorder and relationship to blood concentrations of fluvoxamine// Pharmacopsychiatry. — 1998. — Vol. 31. — P. 117—121.
52. Schuckit M. Alcohol and depression: a clinical perspective// Acta Psych. Scand. — 1994. — Vol. 377. — P. 28—32.
53. Silver H., Shmugliakov N. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizo-

phrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study// *Journal of Clinical psychopharmacology*. — 1998. — Vol. 18. — P. 208—211.

54. Stanley M.A., Breckenridge J.K., Swann A.C. et al. Fluvoxamine treatment of trichotillomania// *Journal of Clinical Psychopharmacology*. — 1997. — Vol. 17. — P. 278—283.

55. Stein M.B., Fyer A.J., Davidson J.R.T. et al. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study// *American Journal of Psychiatry*. — 1999. — Vol. 156. — P. 756—760.

56. Terra J.-L., Montgomery S.A. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: Results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study// *International Clinical Psychopharmacology*. — 1998. — Vol. 13. — P. 55—62.

57. Van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine// *Clinical Pharmacokinetics*. — 1995. — Vol. 29 (Suppl 1). — P. 1—9.

58. Van Harten J., Van Bommel P., Dobrinska M.R. et al. Bioavailability of fluvoxamine given with and without food// *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. — 1991. — Vol. 12. — P. 571—576.

59. Wagner W., Zaborny B.A., Gray T.E. Fluvoxamine. A review of its safety profile in world-wide studies// *International Clinical Psychopharmacology*. — 1994. — Vol. 9. — P. 222—226.

60. Zanardi R., Franchini L., Gasperini M. et al. Long-term treatment of psychotic (delusional) depression with fluvoxamine: an open pilot study// *International Clinical Psychopharmacology*. — 1997. — Vol. 12. — P. 195—197.

OPPORTUNITIES OF FEVARIN (FLUVOXAMINE) IN THE THERAPY OF THE AFFECTIVE DISORDERS FOUND IN DEPENDENCE ILLNESSES

VINNIKOVA M.A., KOZYREVA A.V.

National Research Center on Addiction of Russian Ministry of Health and Social Development, Moscow

As a result of the analysis more than 55 articles of the Russian and foreign authors are made conclusions on particularities of effect, efficiency and safety of using Fevarin (fluvoxamine) of the group SSRI. The complicated biological mechanisms of the Fevarin (fluvoxamine) effect, in particular the influence on catecholamine and serotonin neurotransmitter system, are described in details. The ability of α_1 -receptors in the therapy of depressive disorders is described also, and the ability to connection to these α_1 -receptors is specified. Fevarin (fluvoxamine) has the most affinity for α_1 -receptors among SSRI's. New details in the influence of Fevarin on melatonin biotransformation are pointed out. SSRI's has less negative influence on cognitive functions than other psychopharmacological drugs. There are some considerable interclass differences: Fevarin has the smaller influence on cognitive functions among the other drugs. Fevarin has wide range of therapeutic effects on affective disturbances in the structure of different disorders. Fevarin is efficient in the therapy of alcoholism and opiate dependence. There are some data of Fevarin effect in the therapy of different dependences. Conclusions are: the therapeutical profile is optimal for the treatment of affective disorders related with different dependences.

Key words: SSRI, depressive disturbance, affective disorders, alcoholism, opiate dependence, pathological craving for psychoactive substance.