

Фармакотерапия обсессивно-компульсивного расстройства: фокус на флувоксамин (обзор литературы)

Г.М. Усов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) относится к психическим расстройствам, развитие которых тесно связано с биологически верифицируемой мозговой дисфункцией. Структурные и функциональные изменения в различных регионах головного мозга, лежащие в основе клинических проявлений ОКР, хорошо изучены. Однако существующие методы терапии учитывают лишь изменения в серотониновой системе, что определяет широкое использование серотонинергических антидепрессантов в терапии ОКР. В статье обосновывается использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в качестве препаратов первого выбора для лечения пациентов с ОКР, а также обсуждаются преимущества одного из них — флувоксамина (Роконы).

Ключевые слова: обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), лечение обсессивно-компульсивного расстройства, антидепрессанты, СИОЗС, флувоксамин.

Для цитирования: Г.М. Усов. Фармакотерапия обсессивно-компульсивного расстройства: фокус на флувоксамин (обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия. 2020; 4: 7–13.

Pharmacotherapy of the obsessive-compulsive disorder: focus on fluvoxamine (review)

G.M. Usov

"Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia

Abstract

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a version of mental disorders with well-investigated neurobiological background. Unfortunately, contemporary therapeutic opportunities are limited and addressed only to brain serotonin dysfunction. This article argued role of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) as a first-line therapy in acute and long-term treatment of OCD with focus on fluvoxamine.

Key words: obsessive-compulsive disorder (OCD), treatment of obsessive-compulsive disorder, antidepressants, SSRIs, fluvoxamine.

For citation: G.M. Usov. Pharmacotherapy of the obsessive-compulsive disorder: focus on fluvoxamine (review). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2020; 4: 7–13.

Введение

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) называют «одним из наиболее важных состояний в психиатрии» [39] по целому ряду причин. Во-первых, эпидемиологические данные однозначно указывают на то, что ОКР входит в число наиболее распространенных (до 3%) и инвалидизирующих психических расстройств [25].

Не вызывает сомнений негативное влияние ОКР на пациента, семью и общество [12, 28, 31]. Кроме того, ОКР можно считать «эталонным образцом» нейropsychиатрического расстройства. Исследования показали, что развитие ОКР связано с изменениями в структурах и проводящих путях головного мозга (кортико-стриарно-таламико-кортикальная дисфункция), а также с нарушениями нейротрансмиссии (прежде всего, серотониновой) [38]. Изучение роли различных рецепторов в патогенезе ОКР позволило установить генетические предпосылки для развития данного состояния [8]. Средовые психосоциальные факторы также имеют важное значение в манифестации ОКР, однако прежние представления о ведущей роли психического конфликта или психастенического (ананкастного) типа личности в развитии данного заболевания давно признаны необоснованными [37].

ОКР служит удачной моделью для разработки основных положений интегративного подхода к лечению нейropsychиатрических заболеваний вследствие эффективности фармако- и психотерапии. Безусловно, ОКР — это не единственное расстройство, поддающееся комбинированной терапии, но именно при ОКР впервые была проде-

монстрирована нормализация мозговых нарушений под влиянием сочетания биологического и психологического вмешательства [39].

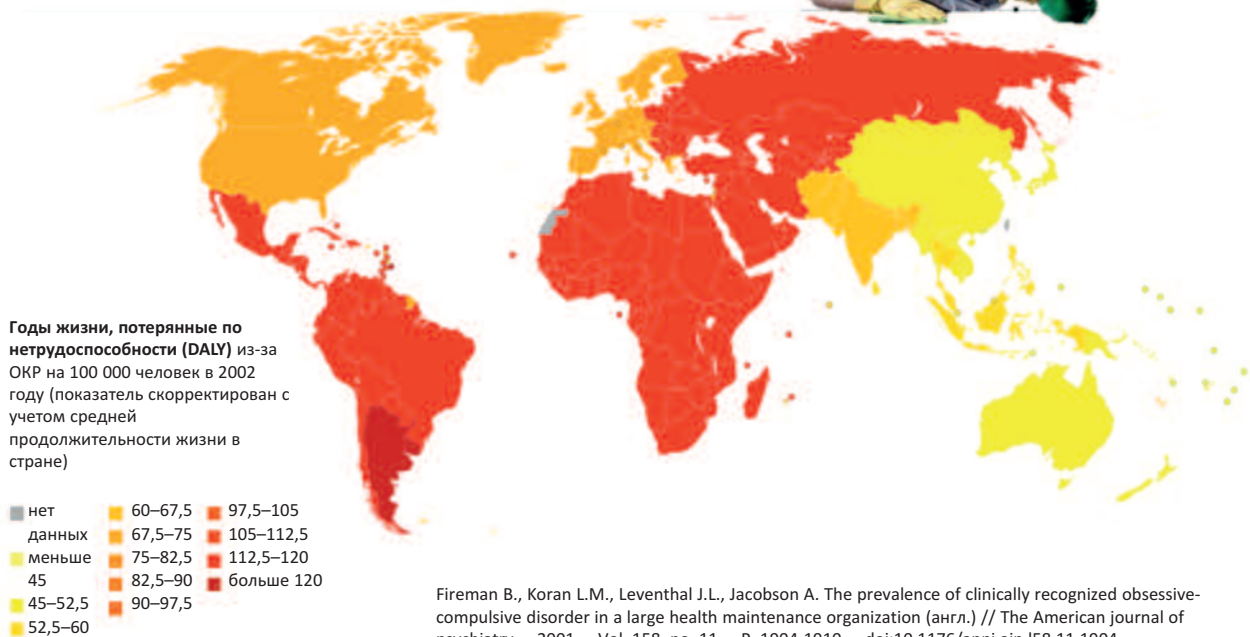
Наконец, различные аспекты терапии пациентов с ОКР хорошо изучены в рандомизированных контролируемых исследованиях, имеющих высокий уровень доказательности. Получены убедительные данные об эффективности фармакотерапии и психотерапии, вмешательствах первого выбора и способов аугментации, разработаны вопросы купирующей и поддерживающей терапии ОКР у детей и взрослых. Все эти данные легли в основу клинических рекомендаций по диагностике и терапии ОКР, подтверждая возможность удачного внедрения результатов научных исследований в повседневную клиническую практику [20]. Аналогичные подходы несколько позже были реализованы и для других психических расстройств.

Место ОКР в современных классификациях

Эволюция представлений о причинах и механизмах развития ОКР нашла свое отражение в изменении места данного заболевания среди психических расстройств. В МКБ-10 [11] ОКР включено в раздел F4 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» и относится к разнородной группе тревожно-фобических расстройств. Такое положение затрудняет как понимание биологической сущности ОКР, так и его разграничение с тревожными расстройствами.

В МКБ-11 [29] ОКР выделено в самостоятельную нозологию, наряду с тревожными расстройствами, связанны-

Распространенность ОКР 1–3 %



ми со стрессом, и диссоциативными расстройствами. В МКБ-11 все расстройства, включающие в качестве основных признаков нежелательные мысли/озабоченность и связанные с этим повторяющиеся действия или поведение, объединены в новый раздел, названный «Обсессивно-компульсивные и сходные расстройства». В этот раздел входят состояния, где фокус диагностики базируется на когнитивном аспекте (нежелательные мысли/озабоченность), — ОКР, дисморфическое расстройство, расстройство, связанное с обонянием, ипохондрия и патологическое накопительство, и состояния, где ключевым моторным аспектом служат повторяющиеся действия, — трихотилломания, экскориаии, синдром Туретта.

МКБ-11 дает основные признаки ОКР в соответствии с МКБ-10, однако выделяет некоторые изменения. В частности, расширяется понятие навязчивых идей за пределы навязчивых мыслей, включают также нежелательные образы и влечения/побуждения. Компульсии объединяют как явные повторяющиеся действия (например, мытье рук), так и скрытые от окружающих (например, мысленный счет). Также в МКБ-11 устранены подтипы ОКР, присутствующие в МКБ-10. Если в МКБ-10 депрессивным расстройствам придается первичное значение по отношению к ОКР, то в МКБ-11 это иерархическое правило исключено.

В МКБ-11 основным признаком дисморфического расстройства служит постоянная озабоченность телесным изъяном или общим уродством с избыточным чувством неловкости, которые важно дифференцировать с социальным тревожным расстройством и расстройством пищевого поведения.

Расстройство, связанное с обонянием, — это новая категория в МКБ-11, которая включает такие признаки, как постоянная озабоченность неприятным запахом, исходящим от тела или от дыхания, избыточное чувство неловкости, и запускает перепроверку, маскировку, переделывание, социальное избегание, избегание триггеров.

К числу новых категорий, введенных в МКБ-11, относится патологическое накопительство (хординг), основными признаками которого служат избыточное накопле-

ние имущества и/или невозможность расстаться с ним. Накопление вещей, потребность их сохранять обуславливает дистресс при угрозе расставания с ними.

Раздел «Обсессивно-компульсивные и сходные расстройства» подразделяется на три категории в зависимости от уровня критической оценки: сохраненная, отсутствие или неуточненная.

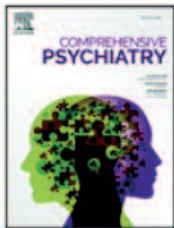
Расстройства повторяющегося телесного поведения, куда входят трихотилломания и экскориаии, объединяются повторяющимися упорными действиями в отношении кожных покровов, что приводит к значительной потере волос или заметным повреждениям кожи. При данных расстройствах им могут предшествовать когнитивные феномены, как при ОКР, чаще сенсорный опыт/негативные ощущения. Они часто сочетаются с ОКР, но должны также дифференцироваться от сходного поведения в ответ на навязчивые мысли [6].

ОКР связано с широким спектром биологических и нейроркогнитивных открытий, которые могут помочь в поиске биомаркеров. Как мы видим, проблемы классификации и диагностики ОКР постоянно возникают в процессе наблюдения и терапии пациентов, ведутся поиски совершенствования подобных новейших методов, ищутся маркеры заболевания, определяются перспективные направления работы в этой области. Авторы недавней работы (48) провели комплексное исследование систематических обзоров и метаанализов, чтобы оценить силу доказательств связи между ОКР и несколькими потенциальными диагностическими биомаркерами и показать возможные систематические ошибки. Данные приведены на основании 24 систематических обзоров и метаанализов, включая 352 индивидуальных исследования, с участием более 10 000 человек с ОКР. При этом использовались 73 потенциальных биомаркера. ОКР было в значительной степени связано с несколькими нейроркогнитивными маркерами со степенью доказательности от убедительной до слабой. Ряд биохимических, нейрофизиологических и нейровизуализационных биомаркеров также показал статистически значимые, хотя и слабые, ассоциации с ОКР. Анализ обзоров ОКР без терапии (123 исследования)

Стандарты ECNP по терапии ОКР в период пандемии COVID-19



- А) Тип лекарства;** большинству пациентов следует назначить СИОЗС, или, если не реагирует, другой СИОЗС, и в качестве третьего выбора — кломипамин (для такого назначения может потребоваться ЭКГ в определенных группах пациентов);
- Б) Дозировка;** если пациент находится на субоптимальной дозе, рассмотрите ее повышение, обращая внимание на все противопоказания;
- В) СИОЗС-резистентность;** назначайте низкую дозу адъювантного антипсихотика (Арипипразол, Рисперидон, Кветиапин, Оланзапин), особенно при наличии тиков;
- Г) Приверженность к терапии;** убедитесь, что пациент в состоянии получить адекватное питание и регулярно получает лечение. В тех случаях, когда приверженность лечению оставляет желать лучшего, особенно если пациент не признает необходимость соблюдения терапии или есть дефицит исполнительных функций, вам может потребоваться поддержка со стороны семьи;
- Е) Постарайтесь справиться с нарушением сна, если оно присутствует; здоровый сон способствует повышению иммунитета, в то время как плохой усиливает тревогу.**



N.A. Fineberg. How to manage obsessive-compulsive disorder (OCD) under COVID-19: A clinician's guide from the International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders (ICOCs) and the Obsessive-Compulsive and Related Disorders Research Network (OCRN) of the European College of Neuropsychopharmacology. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2020.152174>

ослабили доказательства для большинства биомаркеров или сделали их несущественными. Ни один из них не обладает достаточной диагностической чувствительностью и специфичностью. Более многообещающим направлением для будущих исследований маркеров при ОКР может быть прогнозирование клинических результатов, а не диагноз, заключают авторы исследования [48].

Патогенез обсессивно-компульсивного расстройства

Нейровизуализационные исследования, проводимые с 1980-х гг., позволили установить ключевые отличия в функционировании головного мозга у пациентов с ОКР и здоровых людей. Ранее всего при ОКР выявляется гиперактивность в префронтальной коре (особенно в орбитофронтальной), передней части зубчатой извилины и хвостатом ядре. Эти находки легли в основу кортико-стриато-таламо-кортикальной модели ОКР. В последующие два десятилетия была показана вовлеченность в патогенез ОКР других структур: проводящих путей, лимбической системы (включая миндалину) и мозжечка [4, 26].

Самые первые доказательства вовлеченности данных структур в патогенез ОКР были получены еще раньше (например, сочетание паркинсонизма и навязчивости у пациентов, перенесших энцефалит [39], проявление навязчивости к клинической картине неврологических заболеваний, связанных с поражением стриатума, — синдром Туретта, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона) [14]. Кроме того, у пациентов с ОКР могут отмечаться мягкие неврологические и нейропсихологические симптомы, свидетельствующие о дисфункции данных отделов мозга (нарушения распознавания запахов, исполнительных функций, зрительной памяти и др.) [34].

С помощью методов прижизненной нейровизуализации получены более точные сведения о нейроанатомических изменениях, лежащих в основе ОКР [43]. В их числе отмечены гиперактивность орбитофронтальной коры, зубчатой извилины и стриатума в покое и, особенно, при воздействии угрожающих стимулов. Судя по всему, разные

регионы этого контура отвечают за развитие различных симптомов. Считается, что за возникновение компульсий в большей степени отвечает полосатое тело (стриатум), а за развитие obsessions — височная кора [22]. Результаты исследований, выполненных с помощью молекулярной визуализации, также подтверждают наличие характерных структурных и функциональных аномалий со стороны ключевых для развития ОКР регионов. В частности, при магнитно-резонансной спектроскопии установлено изменение содержания различных метаболитов в структурах кортико-стриато-таламо-кортикального контура [41], а также аномальное функционирование дофаминергических рецепторов стриатума [16].

Другим важным звеном патогенеза ОКР служит нарушение мозговой нейротрансмиссии. В частности, существует множество доказательств участия серотониновой системы в развитии ОКР. Самые ранние из них связаны с установленной эффективностью кломипрамина — антидепрессанта, преимущественно блокирующего обратный захват серотонина, — в лечении ОКР [1, 19]. Эти результаты подтверждены в последующих сравнительных исследованиях кломипрамина с блокатором обратного захвата норадреналина [44] и плацебо [17]. Оценка уровня функциональной активности серотониновой системы головного мозга при ОКР показала, что назначение серотониновых агонистов приводит к обострению симптомов ОКР, которое может быть снижено до минимального в случае предварительного лечения блокаторами обратного захвата серотонина [45].

Кроме того, установлена роль отдельных субпопуляций серотониновых рецепторов в развитии симптомов ОКР и реализации терапевтических эффектов. В частности, отрицательные эффекты серотониновых агонистов реализуются за счет постсинаптических 5HT_{2C}-рецепторов. Напротив, десенсибилизация 5HT_{1B}-ауторецепторов в орбитофронтальной коре в результате длительной терапии высокими дозами блокаторов обратного захвата серотонина приводит к улучшению состояния [39]. Наиболее

убедительные доказательства роли дисфункции серотониновой системы в развитии ОКР получены при изучении специфических вариаций генов [34]. Однако говорить о том, что специфические генетические аномалии выступают в качестве этиологических факторов, преждевременно. Известно лишь, что манифестация ОКР в детском возрасте больше связана с генетическими нарушениями, чем в случае проявления заболевания у взрослого [10].

В патогенезе ОКР играют роль и другие нейромедиаторные системы: глутаматергическая, дофаминовая, нейропептидная и др. С учетом связи ОКР с дисфункцией в кортико-стриато-таламо-кортикальном контуре высказано предположение об участии дофамина в развитии заболевания. Так, назначение агонистов дофамина приводит к развитию двигательных стереотипий, а у лиц с ОКР — к обострению симптомов. Молекулярные нейровизуализационные исследования указывают на дисфункцию дофаминовых рецепторов при ОКР [16], а антагонисты дофаминовых рецепторов используются в лечении синдрома Туретта, относящегося к спектру ОКР. Кроме того, получены данные о том, что аугментация блокаторов обратного захвата серотонина (антидепрессантов) блокаторами дофаминовых рецепторов (антипсихотиками) эффективна в терапии резистентного ОКР [21, 36].

Перечисленные концепции не исчерпывают современных представлений о патогенезе ОКР. Большой интерес для исследователей представляют изучение роли других нейромедиаторных систем, нейроиммунологических нарушений у пациентов с ОКР, поиск генетических предикторов, однако достижения в этих направлениях пока отсутствуют.

Терапия ОКР, основанная на доказательствах

Современные клинические рекомендации и метаанализы, посвященные терапии ОКР, в качестве основных методов лечения называют психофармакотерапию и (или) психотерапию (когнитивно-поведенческая или экспозиционная). Указывается, что в основном пациенты положительно реагируют на один из этих методов лечения или их комбинацию, однако примерно у половины из них сохраняются остаточные симптомы даже после адекватных по продолжительности и дозировке курсов лечения [10, 13, 35].

К препаратам первого выбора для терапии ОКР относятся серотонинергические антидепрессанты, в первую очередь селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [12]. Трициклический антидепрессант кломипрамин, преимущественно блокирующий обратный захват серотонина, до настоящего времени называют наиболее эффективным препаратом для терапии ОКР, однако его рекомендуют в качестве второй линии терапии из-за худшей переносимости, чем СИОЗС [10, 15].

Эффективность и безопасность СИОЗС при ОКР убедительно доказаны значительным числом методологически выверенных исследований. На основании этих данных, СИОЗС включены в Кохрановский обзор в качестве препаратов для купирующей и поддерживающей терапии ОКР [36]. При этом пока нет каких-либо убедительных данных о преимуществе того или иного СИОЗС [10]. Терапевтический эффект СИОЗС при ОКР развивается несколько позже, чем при депрессиях. Тем не менее, в некоторых сравнительных исследованиях их превосходство над плацебо регистрировалось через две недели от начала терапии [31].

Терапия ОКР [12, 13] на первом (купирующем) этапе предусматривает использование одного из шести СИОЗС в течение 8–12 нед. При наличии эффекта рекомендовано продолжение профилактического приема антидепрессанта в той же дозе на протяжении 1–2 лет. В случаях неудовлетворительного эффекта от СИОЗС наиболее обоснована его замена на другой серотонинергический антидепрес-

сант (кломипрамин или СИОЗСН). В тех случаях, когда возможности монотерапии антидепрессантами исчерпаны, рекомендуется адъювантная терапия антипсихотиками второго поколения (прежде всего рисперидоном и арипипразолом) или галоперидолом [2, 21].

На фоне пандемии SARS-COV-2 у многих пациентов с ОКР, в том числе, находящихся в стадии ремиссии, произошло ухудшение состояния. Особенности оказания помощи данному контингенту больных представлены в новейших клинических рекомендациях [7, 20, 43].

Флувоксамин в терапии пациентов с ОКР

История успешного применения СИОЗС при ОКР началась с флувоксамина [1]. Препарат впервые исследован в 1980-е годы на небольших группах пациентов [33]. Затем его эффективность была продемонстрирована у больных с ОКР вне зависимости от наличия и отсутствия коморбидной депрессивной симптоматики [23]. Мультицентровое плацебо-контролируемое исследование подтвердило превосходство флувоксамина в дозе 100–300 мг/сут над плацебо в терапии пациентов с ОКР. Флувоксамин продемонстрировал эффективность в отношении как obsessions, так и compulsions, при несколько более полной редукции первых [24]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании флувоксамин характеризовался быстрым началом терапевтического действия. Флувоксамин достоверно ($p < 0,05$) превосходил плацебо в снижении общего балла Y-BOCS, начиная со 2-й недели. Эта ранняя реакция сохранялась при всех последующих визитах. В конечной точке наблюдалась статистически высокая разница в среднем снижении по баллам шкалы Y-BOCS, по сравнению с группой плацебо ($p = 0,001$). Флувоксамин также значительно превосходил плацебо в показателях снижения тяжести заболевания (CGI-S, $p = 0,002$) и клинического улучшения (CGI-I, $p < 0,01$). В группе флувоксамина отмечалась значительно большая доля пациентов в конечной точке, ответивших на терапию ($p = 0,002$) или вышедших в ремиссию ($p = 0,019$), чем в группе плацебо. Флувоксамин хорошо переносился пациентами: частота наиболее распространенных побочных эффектов (тошнота, бессонница, сонливость, головокружение и диарея) значимо не отличалась от таковой в группе плацебо [27].

Сходные данные воспроизведены в российских исследованиях. Исследованиями подтверждены существенные преимущества серотонинергических антидепрессантов (кломипрамина и флувоксамина) перед норадренергическими антидепрессантами в отношении редукции обсессивно-фобической симптоматики [9]. Значимый эффект уже через 2–4 нед терапии прогрессивно нарастал вплоть до 12-й недели лечения. Эффект кломипрамина развивался несколько быстрее и в первые недели терапии был немногим выше, чем у флувоксамина, как по темпу редукции симптоматики, так и по числу респондеров. Однако эти различия практически исчезали с 4–6-й недели лечения, а через 3 мес кломипрамин уже несколько уступал флувоксамину [3, 8]. Кроме того, были получены доказательства эффективности флувоксамина при расстройствах обсессивно-компульсивного спектра [5].

Особое место среди других антидепрессантов, эффективных при ОКР, флувоксамин занимает из-за возможности его применения в детско-подростковом возрасте с 8 лет. В 2001 г. Riddle с соавт. продемонстрировали эффективность и безопасность гибких доз флувоксамина (50–200 мг/сут) у детей с ОКР в возрасте 8–17 лет. Только три пациента в группе флувоксамина и один в группе плацебо прекратили лечение вследствие побочных эффектов [35].

В 2019 г. проведено исследование [25], в которое были включены 330 пациентов с ОКР, удовлетворяющих критериям DSM-5. Критерием успешного ответа на 12-недельное применение флувоксамина (150–300 мг) авторы счи-

тали снижение на >35% по шкале Y-BOCS. Алгоритм применяли к набору данных ОКР для извлечения ассоциативных правил, прогнозирующих ответ на фармакотерапию флувоксамином. Результаты показали, что низкая выраженность навязчивых идей и компульсий, семейный анамнез психических заболеваний, продолжительность болезни менее 5 лет, наличие брака и женский пол были наиболее связанными переменными с реакцией на фармакотерапию флувоксамином. В этом случае ответ на 12-недельную фармакотерапию флувоксамином с вероятностью 91% был положительным. Это первое исследование, в котором метод интеллектуального анализа ассоциативных правил использовался для извлечения правил прогнозирования реакции на лечение при ОКР. По мнению авторов, применение этого метода в персонализированной медицине может служить моделью для принятия правильного терапевтического решения.

В период пандемии SARS-COV-2 актуальность лечения пациентов с ОКР существенно возросла. Большая часть международных рекомендаций [7, 20, 43] может быть использована и российскими психиатрами. Собственный опыт последних месяцев позволяет рекомендовать для инициальной терапии у пациентов с ОКР флувоксамин как препарат выбора из группы СИОЗС. Эта рекомендация обусловлена и таким показанием, как нормализации фаз сна и циркадного ритма для повышения иммунного ответа. Обладая лучшим, в сравнении с другими препаратами класса СИОЗС, механизмом нормализации сна при ОКР, флувоксамин повышает уровень серотонина, усиливая его противотревожное действие через рецепторы сигма-1, и увеличивает выработку эндогенного мелатонина [1, 7].

Клинический случай. Женщина 71 года, подавленное, раздраженное состояние, нарушение сна и постепенное, прогрессирующее когнитивное снижение, деменция (по DSM-IV). МРТ выявила небольшой очаг острого инфаркта в левом базальном ганглии в пределах путамена. Был назначен сертралин, после чего пациентка стала ковырять кожу пинцетом (самоповреждения кожи головы, груди и рук пинцетом до глубоких язв). После отмены сертралина безуспешно назначались в течении 3 лет следующие препараты: эсциталопрам (вызвал дистонию), дулоксетин (усилил чувствительность кожи), венлафаксин, кветиапин, донепезил и оланзапин, флуоксетин (вызвал галлюцинации). После назначения флувоксамина (150 мг) самоповреждения кожи прекратились [47]. Приведенный клинический случай демонстрирует преимущества флувоксамина перед другими представителями СИОЗС, используемыми при терапии ОКР. Возможно, это связано и с его противотревожным действием (через рецепторы сигма-1), у препарата самый высокий агонизм к этим рецепторам среди всех СИОЗС [46].

СИОЗС	Минимальная ингибирующая концентрация (Ki, наномоль)	Агонист/ Антагонист
флувоксамин	17	агонист
сертралин	32	антагонист
флуоксетин	191	агонист
эсциталопрам	288	агонист
циталопрам	403	агонист
пароксетин	2041	-

В России доступны две торговые марки флувоксамина: Феварин и Рокона. Наш опыт применения этих препаратов не выявил различий в ответе на терапию, в том числе при переключении с одного препарата на другой. В период

Рокона®

ФЛУВОКСАМИН 50 и 100 мг

Мощный ингибитор обратного захвата серотонина с высоким сродством к сигма-1 рецепторам¹

НЕ БОЙСЯ, Я С ТОБОЙ



- для терапии депрессий различного типа (в т. ч. тревожных) и обсессивно-компульсивных расстройств^{1,2}
- повышает уровень собственного мелатонина²
- производится только из европейской субстанции³



ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
115201, Москва, Каширское ш., д.22, корп.4, стр.7
Тел.: +7 495 231-1512. Факс: +7 495 231-1509, www.sotex.ru

1. Инструкция по медицинскому применению.
2. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. Int J Clin Pract. 2006;60(4):482-91.
3. Сведения из Государственного реестра лекарственных средств (сайт grls.rosminzdrav.ru). Фармацевтическая субстанция флувоксамин производства Синтон.с.р.о., Чехия

Информация предназначена для медицинских, фармацевтических работников



кризиса более экономичным выбором для многих может стать препарат Рокона [7].

Заключение

К настоящему времени накоплены обширные сведения о различных механизмах мозговой дисфункции, лежащей в основе патогенеза ОКР, однако эффективное терапевтическое воздействие возможно лишь на некоторые из них. Главной мишенью терапии при ОКР следует выбирать серотониновую нейротрансмиссию, поэтому клинические рекомендации называют СИОЗС препаратами первого выбора в силу удачного сочетания их эффективности и переносимости. Анализ исследований, посвященных применению флувоксамина при ОКР, продемонстрировал широкие возможности для его использования у пациентов с данной патологией, начиная с 8-летнего возраста. Флувоксамин характеризуется хорошей переносимостью во всех возрастных группах и во всем диапазоне доз, рекомендованных для терапии: от стартовой — 50 мг/сут — до максимальной — 300 мг/сут.

Литература/References

- Беккер Р.А., Быков Ю. В. Флувоксамин: антидепрессант широкого спектра с рядом особенностей и преимуществ (обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 01: 11–26. [in Russian].
- Волель Б.А. Современные психофармакологические подходы в лечении обсессивно-компульсивных расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2002; 4 (3): 104–106. / Volel' B.A. Sovremennyye psikhofarmakologicheskie podkhody v lechenii obsessivno-kompulsivnykh rasstroystv / B.A. Volel. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2002; 4(3): 104–106. [in Russian].
- Граненов Г.М., Мосолов С.Н. Применение антидепрессантов различных групп при терапии обсессивно-компульсивного расстройства. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2003; 7: 70–74. / Grane-nov G.M., Mosolov S.N. Primeneniye antidepressantov razlichnykh grupp pri terapii obsessivno-kompulsivnogo rasstroystva. Zhurn. Nevrol. i psikh-iatr. im. S.S. Korsakova. 2003; 7: 70-74. [in Russian].
- Кутлубаев М.А. Роль лобно-подкорковых связей в развитии обсессивно-компульсивных расстройств / М.А. Кутлубаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8 (2): 107–112. / Kutlubayev M.A. Rol' lobno-podkorkovykh svyazey v razvitií obsessivno-kompulsivnykh rasstroystv. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2016; 8(2): 107–112. [in Russian].
- Медведев В.Э. Флувоксамин (феварин) в терапии расстройств обсессивно-компульсивного спектра. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17 (1): 44–49. / Medvedev V.E. Fluvoksamin (fevarin) v terapii rassroystv obsessivno-kompulsivnogo spectra. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2015; 17(1): 44–49 [in Russian].
- Морозов П.В., Павличенко А.В. Классификации психических расстройств, Психиатрия. Национальное руководство. Краткая версия. 2-е издание, М., «ГЕОТАР-Медиа», 2020 (в печати)
- Морозов П.В., Петрова Н.Н. О подходах к терапии и предупреждению обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) в период пандемии COVID-19 (обзор международных рекомендаций). Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. 2020; 2: 37–40. [in Russian].
- Мосолов С.Н. Обсессивно-компульсивное расстройство (диагностика, клиника, терапия): монография. М.: 2005: 56 с. / Mosolov S.N. Obsessivno-kompulsivnoe rasstroystvo (diagnostika, klinika, terapiya): monografiya. – М., 2005: 56 s. [in Russian].
- Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии обсессивно-компульсивного расстройства. Современная терапия психических расстройств. 2013; 1: 41–44. / Mosolov S.N., Alfimov P.V. Algoritm terapii obsessivno-kompulsivnogo rasstroystva. Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. 2013; 1: 41–44. [in Russian].
- Проект клинических рекомендаций «Обсессивно-компульсивное расстройство (F42)». <https://psychiatr.ru/news/1056> (свободный доступ). / Proekt klinicheskikh rekomendatsyy «Obsessivno-kompulsivnoe rasstroystvo (F42)». <https://psychiatr.ru/news/1056> (svobodnyy dostup). [in Russian].
- Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99). (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). Под общей редакцией Б.А. Казаковцева, В.Б. Голланда. — М.: Минздрав России, 1998. / Psikhicheskie rasstroystva i rasstroystva povedeniya (F00-F99). (Klass V МКБ-10, adaptirovanny dlya ispolzovaniya v Rossiyskoy Federatsii). Pod obshchey redaktsiyey B.A. Kazakovtseva, V.B. Gollanda. – М.: Minzdrav Rossii, 1998. [in Russian].
- Amir N., Freshman M., Foa E.B. Family distress and involvement in relatives of obsessive-compulsive disorder patients. J. Anxiety Disord. 2000; 14: 209-217.
- Bandelow B., Sher L., Bunevicius R. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 2012; 16: 77–84.
- Cheyette S.R., Cummings J.L. Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry. J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci. 1995; 7: 125–135.
- Dell'Osso B., Nestadt G., Allen A. et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A critical review. The Journal of Clinical Psychiatry. 2006; 67(4): 600–610.
- Denys D., van der Wee N., Janssen J. et al. Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder. Biol. Psychiat. 2004; 55: 1041–1045.
- DeVeugh-Geiss J., Katz R., Landau P. et al. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder: the clomipramine collaborative study group. Archs Gen. Psychiat. 1991; 48: 730–738.
- Dold M., Aigner M., Lanzenberger R. et al. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an update meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. The International Journal of Neuropsychopharmacology. 2015; 18(9).
- Fernandez-Cordoba E., Lopez-Ibor Alino J. La monoclormipramina en enfermos psiquiatricos resistentes a otros tratamientos. Acta Luso-Esp. Neurol. Psiquiat. Ciene Afines. 1967; 26: 119–147.
- Fineberg N.A., Van Ameringen M., Drummond L. et al. How to manage obsessive-compulsive disorder (OCD) under COVID-19: A clinician's guide from the International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS) and the Obsessive-Compulsive and Related Disorders Research Network (OCRN) of the European College of Neuropsychopharmacology. Comprehensive Psychiatry. Volume 100, July 2020, 152174. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2020.152174>.
- Fineberg N.A., Gale T.M. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2005; 8: 107–129.
- Giedd J.N., Rapoport J.L., Garvey M.A. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. Am. J. Psychiat. 2000; 157: 281–283.
- Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A. et al. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. Archs. Gen. Psychiat. 1989; 46: 36–44.
- Goodman W.K., Kozak M.J., Liebowitz M. et al. Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Int. Clin. Psychopharmacol. 1996; 11: 21–29.
- Hasanpour H., Ghavamizadeh M, Navi K. et al. Fluvoxamine treatment response prediction in obsessive-compulsive disorder: association rule mining approach, Neuropsychiatr Dis Treat. 2019; 15: 895–904.
- Hazari N., Narayanaswamy J.C., Venkatasubramanian G. Neuroimaging findings in obsessive-compulsive disorder: A narrative review to elucidate neurobiological underpinnings. Indian J Psychiatry. 2019; 61 (Suppl 1): S9-S29. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_525_18.
- Hollander E., Koran L.M., Goodman W.K. et al. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. J. Clin. Psychiat. 2003; 64: 640–647.
- Hollander E., Stein D.J., Broatch J. et al. A pharmacoeconomic and quality of life study of obsessive-compulsive disorder. CNS Spectrum. 1997; 2: 16–25.
- ICD-11 for mortality and morbidity statistics (2018). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> - сайт ВОЗ, свободный доступ.
- Issary Y., Jakubovski E., Bartley C.A. et al. Early onset of response with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis The Journal of Clinical Psychiatry. 2016;77(5):e605-e611.

31. Obsessive-compulsive disorder: phenomenology, pathophysiology, and treatment. Ed. by C. Pettinger. New York: Oxford university press, 2017. DOI: 10.1093/med/9780190228163.001.0001.
32. Ozaki N., Goldman D., Kaye W.H. et al. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol. Psychiat.* 2003; 8: 895, 933–936.
33. Perse T., Greist J.H., Jefferson J.W. et al. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiat.* 1987; 144: 1543–1548.
34. Purcell R., Maruff P., Kyrios M. et al. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on test of frontal-striatal function. *Biol. Psychiat.* 1998; 43: 348–357.
35. Riddle M.A., Reeve E.A., Yaryura-Tobias J. et al. Fluvoxamine for children and adolescent with obsessive-compulsive disorder; a randomized, controlled multicenter trial. *J Am. Acad. of Child. Adolesc. Psychiat.* 2001; 40: 222–229.
36. Skapinakis P. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(8): 730–739.
37. Soomro G.M., Altman D., Rajagopal S. et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD) *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008; 1: CD001765.
38. Stein D.J., Stone M.H. *Essential papers on obsessive-compulsive disorders.* New York University Press, New York. 1997.
39. Stein D.J. Seminar on obsessive-compulsive disorder. *Lancet.* 2002; 360: 397–405.
40. Stein D.J., Fineberg N.A. *Obsessive-compulsive disorder.* New York: Oxford university press, 2007; 154 p.
41. Talbot P.S. The molecular neuroimaging of anxiety disorders. *Cur. Psychiat. Rep.* 2004; 6: 274–279.
42. Whiteside S.P., Port J.D., Abramowitz J.S. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiat. Res.* 2004; 132: 69–79.
43. Wilson R, Nicely S, Quinlan K. Managing COVID-19 concerns for people with OCD. Five strategies for helping patients during the COVID-19 public health crisis. 2020: April 10.
44. Zohar J., Insel T.R. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *J. Affect. Disord.* 1987; 13: 193–202.
45. Zohar J., Insel T.R., Zohar-Kadouch R.C. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: effects of chronic clomipramine treatment. *Archs Gen. Psychiat.* 1988; 45: 167–172.
46. Smith S.B., Su T.-P. (eds.), *Sigma Receptors: Their Role in Disease and as Therapeutic Targets*, 2017, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 964, DOI 10.1007/978-3-319-50174-1_11.
47. Hafeez ZH. Resolution of Pathological Skin Picking With Fluvoxamine in a 74-Year-Old Dementia Patient. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2016; 18(1). doi: 10.4088/PCC.15l01844.
48. Fullana M.A., Abramovitch A., Via E. et al., Diagnostic biomarkers for obsessive-compulsive disorder: A reasonable quest or ignis fatuus? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, August 2020, doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.008.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Усов Григорий Михайлович — д-р мед. наук, проф. кафедры психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: usovgm@list.ru