

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/329697783>

Афобазол (фабомотизол): анксиолитик, и не только (израильско-российский взгляд на проблему) // Afobazole (fabomotizole): is it only an anxiolytic? An Israeli-Russian view of the pr...

Article · December 2018

CITATIONS

0

READS

5,524

2 authors:



Yuri Bykov

Stavropol State Medical Academy

131 PUBLICATIONS 9 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Roman Bekker

Ben-Gurion University of the Negev

134 PUBLICATIONS 9 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Изучение особенностей общей анестезии при психических заболеваниях [View project](#)



Изучение влияния эндокринных нарушений на течение аффективных расстройств [View project](#)

Афобазол (фабомотизол): анксиолитик, и не только (израильско-российский взгляд на проблему)

Автор: Р.А.Беккер¹, Ю.В.Быков²

Номера страниц в выпуске: 12-21

Афобазол (фабомотизол) – это оригинальный российский селективный анксиолитик без гипноседативных и миорелаксирующих свойств, без зависимого потенциала и риска развития толерантности и синдрома отмены. Он не является агонистом бензодиазепинового или барбитурового сайтов рецепторов γ -аминомасляной кислоты и поэтому не обладает недостатками препаратов этого класса. Его уникальный рецепторный профиль характеризуется наличием α -агонистических, мелатонинергических, не прямых ГАМКергических, мембраностабилизирующих свойств, а также слабой моноаминоксидазы типа А блокирующей активностью. Все это заставляет предполагать наличие у него наряду с анксиолитическими свойствами также ряда других дополнительных свойств, в частности прокогнитивных, нейро-, кардио- и гастропротективных, легких антидепрессивных, анальгетических и других. В данной статье мы подробно рассматриваем доказательную базу по наличию или отсутствию у фабомотизола таковых свойств, по его применению за пределами традиционных показаний (терапия тревожных расстройств), а также очерчиваем перспективные направления дальнейшего исследования его свойств, по которым пока нет данных, но возможно наличие активности.

Ключевые слова: Афобазол, фабомотизол, α -рецептор, тревожные состояния, депрессивные состояния, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, тики, дискинезии.

Afobazole (fabomotizole): is it only an anxiolytic? An Israeli-Russian view of the problem

R.A.Bekker¹, Yu.V.Bykov²

1 - David Ben-Gurion University in Negev. 8410501, Israel, Be'er-Sheva;

2 - Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310. yubykov@gmail.com

Afobazole (fabomotizole) is an original Russian selective anxiolytic drug that does not possess any significant sedative, hypnotic or muscle relaxant properties. It also does not cause dependence and is not associated with the development of tolerance or withdrawal syndrome. Fabomotizole is not an agonist of benzodiazepine or barbiturate sites of GABA receptors. Thus, it does not have the classical drawbacks of those well-known classes of anxiolytics. The unique receptor profile of

fabomotizole is characterized by the presence of sigma-agonistic, melatonergic, indirect GABAergic, membrane-stabilizing properties, as well as weak MAO-A inhibitor activity. This receptor profile makes probable that, along with anxiolytic properties, fabomotizole can also have a number of other additional properties. In particular, there may be procognitive, neuro-, cardio- and gastroprotective, mild antidepressant, analgesic and other properties. In this article, we consider in detail the evidence base for the presence or absence of such properties in this drug, and its use outside its traditional indications (anxiety disorders). We also outline there the directions for further investigation of its properties.

Key words: Afobazole, fabomotizole, sigma receptor, anxiety disorders, depressive disorders, attention deficit hyperactivity disorder, tics, dyskinesias.

Афобазол: общая характеристика

Афобазол (фабомотизол) – оригинальный селективный анксиолитик, который не относится к классам агонистов бензодиазепинового, барбитурового или нейростероидного сайтов рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Он разработан в ФБГНУ «НИИ фармакологии им. В.В.Закусова» Российской академии наук – РАН (Москва). Синтез фабомотизола проводился на основе концепции академика РАН С.Б.Середенина о генетической зависимости анксиолитического эффекта от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции (Ф.Г.Разумная и соавт., 2014). В Российской Федерации препарат прошел клинические исследования и зарегистрирован для практического применения (международное непатентованное наименование – фабомотизол). Фабомотизол включен в реестры Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также в Анатомо-терапевтическо-химическую классификацию ВОЗ – в группу анксиолитических средств под собственным кодом N05BX04 (Т.С.Сюняков и соавт., 2015).

Химическая структура. Фабомотизол по химической структуре относится к производным меркаптобензимидазола (2-[-2-(морфолино)-этил]-тио-5-этоксibenзилимидазола дигидрохлорид) и не является агонистом ни основного ГАМК-сайта, ни бензодиазепинового, барбитурового или нейростероидного сайтов ГАМК-рецепторов (Ф.Г.Разумная и соавт., 2014; А.Б.Смуглевич и соавт., 2016).

Фармакокинетика и фармакодинамика. Фабомотизол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет $0,85 \pm 0,13$ ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) фабомотизола из организма – в среднем $0,82 \pm 0,54$ ч (А.С.Аведисова и соавт., 2006; А.Б.Смуглевич и соавт., 2016).

Несмотря на короткий период полувыведения, анксиолитический эффект фабомотизола длится значительно дольше, чем само пребывание препарата в плазме крови. Так, показано, что анксиолитическое действие фабомотизола мало зависит от текущей его концентрации в плазме крови. Такая зависимость показана только для стимулирующего эффекта, но не для анксиолитического (В.В.Ястребова, Д.В.Ястребов, 2016). Показано, что уровень ситуационной тревожности, отражающей анксиолитическое действие, после однократного приема препарата не нарастает по мере его выведения из организма пропорционально снижению его содержания в крови, а остается сниженным по сравнению с показателями ситуационной тревожности до его приема (Д.В.Ястребов, В.В.Кошелев, 2008). Это выгодно отличает

фабомотизол от короткодействующих бензодиазепинов типа алпразолама, для которых весьма характерен феномен «прорывов тревоги» при снижении концентрации в крови.

Дозирование. Рекомендуемый диапазон доз фабомотизола составляет 30–60 мг/сут в 3 приема по 10–20 мг в зависимости от тяжести состояния при продолжительности терапии не менее 6 нед (Ф.Г.Разумная и соавт, 2014). При этом в некоторых публикациях показано, что у пациентов, принимавших фабомотизол в дозе 30 мг/сут (10 мг 3 раза в сутки), анксиолитический эффект менее стойкий, чем у больных, принимавших фабомотизол в дозе 60 мг/сут (20 мг 3 раза в сутки). У 1-й группы чаще отмечались рецидивы симптоматики тревожного расстройства (ТР) после завершения лекарственной терапии. В то же время у 2-й группы отмечались минимальные проявления тревожности, которые авторами расценивались не как рецидив исходной симптоматики ТР, а как остаточные проявления активирующего действия фабомотизола либо как нерезко выраженные проявления «синдрома рикошета» – ребаунд-синдрома (Д.В.Ястребов, В.В.Кошелев, 2008). Следует особо отметить, что фабомотизол в отличие от бензодиазепиновых анксиолитиков не склонен вызывать выраженные проявления «синдрома рикошета», синдром отмены или абстинентный синдром – АС (Д.В.Ястребов, В.В.Кошелев, 2008).

Переносимость и побочные эффекты. Фабомотизол хорошо переносится, среди возможных побочных эффектов описаны головная боль и аллергические реакции. В отличие от бензодиазепиновых анксиолитиков фабомотизол не вызывает миорелаксации, атаксии (нарушения походки), нарушений координации движений, нарушения речи, не дает чувства опьянения, не вызывает сонливости, не обладает седативным эффектом. Кроме того, фабомотизол в отличие от бензодиазепиновых анксиолитиков не вызывает ухудшения когнитивных функций, нарушений памяти и концентрации внимания (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015), а, напротив, склонен проявлять легкие ноотропные и про-когнитивные свойства. Фабомотизол не обладает зависимым потенциалом и не дает синдрома отмены или АС при прекращении его приема, а феномен рикошета при прекращении его приема слабо выражен или отсутствует (Н.С.Сединина, 2010; А.К.Напреенко и соавт., 2013; В.Э.Медведев и соавт., 2006; С.Б.Середенин и соавт., 2006; Н.К.Горшунова, Д.Н.Украинцева, 2007; И.А.Бабюк, О.Е.Шульц, 2008).

Другие авторы также констатируют, что при длительном курсовом приеме фабомотизола не развивается привыкания, пристрастия и зависимости и что он не дает синдрома отмены или АС при его резкой отмене (И.А.Бабюк, О.Е.Шульц, 2008; Д.В.Ястребов, В.В.Кошелев, 2008; В.А.Сергеев, А.Н.Тютикова, 2009).

Кроме того, в экспериментальных исследованиях установлено также отсутствие у фабомотизола аллергизирующего, мутагенного, канцерогенного или тератогенного действия и проявлений репродуктивной токсичности (А.Б.Смулевич и соавт., 2016).

Кроме хорошей переносимости и малого количества побочных эффектов, фабомотизол имеет и ряд других важных преимуществ: низкую токсичность, широкий терапевтический диапазон, простоту и удобство схемы лечения, отсутствие тенденции к нежелательным лекарственным взаимодействиям и влияния на печеночный метаболизм других лекарств. Это имеет особое значение для соматических и неврологических больных, с учетом доказанного роста потребления анксиолитиков пациентами с тяжелыми соматическими и неврологическими проблемами. Между тем такие пациенты с большой вероятностью получают и другие лекарства по своим основным заболеваниям и тем самым подвергаются риску

нежелательных лекарственных взаимодействий. Риск этот минимален при приеме фабомотизола (А.Б.Смулевич и соавт., 2016).

Высокая безопасность, хорошая переносимость, малое количество побочных эффектов и отсутствие тенденции к неблагоприятным лекарственным взаимодействиям обеспечивают возможность применения фабомотизола у пожилых и соматически ослабленных пациентов (Н.К.Горшунова, Д.Н.Украинцева, 2007). Важно, что фабомотизол, в отличие от бензодиазепинов, в этой возрастной группе не ассоциируется с риском чрезмерной седации, миорелаксации, падений и переломов, включая перелом шейки бедра, служащий одной из серьезных причин инвалидизации и ранней смертности пожилых больных (Н.К.Горшунова, Д.Н.Украинцева, 2007).

Противопоказания. Фабомотизол имеет мало противопоказаний к применению. Официальными противопоказаниями к его применению являются беременность, период лактации, возраст до 18 лет, индивидуальная непереносимость препарата (Ф.Г.Разумная и соавт., 2014). Стоит отметить, что, несмотря на то что фабомотизол официально не утвержден для применения у детей и подростков до 18 лет, он применяется рядом специалистов off-label в этой возрастной группе (Е.В.Фесенко, 2009).

Механизмы терапевтического эффекта фабомотизола в психиатрии, неврологии и наркологии

Фабомотизол, в отличие от бензодиазепинов, барбитуратов, Z-лекарств, фенибута, не является прямым агонистом ни для основного ГАМК-сайта, ни для бензодиазепинового или барбитурового сайтов ГАМК-рецептора (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016; Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2017). Не является он также и агонистом для нейростероидного сайта ГАМК-рецептора, каковым является другой известный небензодиазепиновый анксиолитик – этифоксин (Ю.В.Быков, Р.А.Беккер, 2016). Изначально предполагалось, что возможный механизм анксиолитического действия фабомотизола заключается в его способности препятствовать развитию мембранозависимых изменений в ГАМК-рецепторе (так называемому утолщению липидных рафтов, окружающих ГАМК-рецептор), снижающих его доступность для воздействия эндогенных лигандов соответствующих сайтов, в частности ГАМК, эндозепинов, нейростероидов (А.С.Аведисова, Р.В.Ахапкин, 2007).

В последующем при изучении спектра рецепторных взаимодействий препарата было установлено, что фабомотизол является сильным агонистом $\alpha 1$ -рецепторов ($K_i=5,9 \times 10^{-6}$ М), агонистом мелатонинергических MT1 ($K_i=1,6 \times 10^{-5}$ М) и MT3 ($K_i=9,7 \times 10^{-7}$ М) рецепторов, слабым ингибитором моноаминоксидазы типа А – ИМАО-А ($K_i=3,6 \times 10^{-6}$ М) [С.Б.Середенин и соавт., 2009].

С агонизмом к $\alpha 1$ -рецепторам ассоциируется множество полезных клинических эффектов, в частности анксиолитический (W.Müller и соавт., 2004), нейропротективный (T.Maurice, B.Lockhart, 1997; S.Moriguchi и соавт., 2013), кардиопротективный (M.Bhuiyan, K.Fukunaga, 2009; M.Bhuiyan и соавт., 2010), прокогнитивный эффект и активность при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью – СДВГ (I.Hindmarch, K.Hashimoto, 2010; T.Niitsu и соавт., 2010), а также антидепрессивный (Y.Yagasaki и соавт., 2006). С агонизмом к $\alpha 1$ -рецепторам также ассоциируются противовоспалительное и анальгетическое действие (G.Gris и соавт., 2015),

противозудное действие (N.Paniagua и соавт., 2017), способность уменьшать проявления химических зависимостей и АС, тормозить нарастание толерантности к опиоидам, психостимуляторам (V.Sabino и соавт., 2017; M.Remesic и соавт., 2017; T.Hiranita и соавт., 2017), способность уменьшать тики, дискинезии, экстрапирамидные побочные явления (Y.Albayrak, K.Hashimoto, 2012; 2013), антиобсессивные свойства (L.Ordacgi и соавт., 2009). Как мы покажем ниже, наличие многих из этих свойств действительно установлено у фабомотизола при его клиническом применении.

Агонисты α_1 -рецепторов также уменьшают вызываемое экспериментальной ишемией мозга (ИМ) повреждение глиальных и нервных клеток, глутаматопосредованную эксайтотоксичность, воспалительную активацию нейроглии, окислительный и нитрозативный стресс и образование свободных радикалов (C.Katnik и соавт., 2016).

Агонисты α_1 -рецепторов косвенным образом модулируют активность всех нейромедиаторных систем мозга: ГАМКергической, серотонинергической, дофаминергической, норадренергической, опиоидной, холинергической, N-метил-D-аспартат (NMDA)-опосредованной глутаматергической и других (И.В.Силкина и соавт., 2005; T.Maurice, 2007; Ф.Г.Разумная и соавт., 2014).

Вообще агонисты α_1 -рецепторов ныне рассматриваются как перспективные терапевтические агенты при лечении целого ряда патологических состояний: депрессивных, тревожных, обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР), СДВГ, различных зависимостей, болевых синдромов (БС), когнитивных нарушений, нейродегенеративных заболеваний и др. (О.В.Воробьева, 2012).

Наличие у фабомотизола агонистической активности по отношению к MT1 и MT3 мелатонинергическим рецепторам не менее важно для объяснения его клинического действия. С агонизмом к MT1-рецепторам (у фабомотизола к ним $K_i=1,6 \times 10^{-5}$ М) связывают антидепрессивные (P.Boyce, M.Horwood, 2013; S.Rahman A и соавт., 2010), анксиолитические (M.Papp и соавт., 2006; D.Stein и соавт., 2008) и хронобиотропные свойства, т.е. нормализующие циркадные ритмы (B.Berra, A.Rizzo, 2009; S.Rahman и соавт., 2010; J.Arendt, D.Skene, 2005), а также антиоксидантные, антимуtagenные и прокогнитивные свойства (S.Chen и соавт., 2000; G.Oxenkrug и соавт., 2010).

Наличие у фабомотизола слабых MAO-A блокирующих свойств ($K_i=3,6 \times 10^{-6}$ М) может объяснять наблюдаемое при его воздействии повышение концентраций моноаминов в синаптической щели, а также наблюдаемые в клинике его легкие антидепрессивные и активирующие свойства наряду с противотревожной активностью (R.Krishnan и соавт., 1984; P.Riederer и соавт., 2004). Важно, что фабомотизол является слабым, обратимым и селективным по отношению к MAO-A ИMAO. Поэтому его применение не требует соблюдения специализированной «тираминовой диеты» и не характеризуется возникновением системных побочных эффектов (С.Б.Середенин, 2001; Ф.Г.Разумная и соавт., 2014).

Способность фабомотизола стабилизировать мембраны клеток и в частности липидные рафты, окружающие ГАМК-рецептор, препятствовать их вызываемому стрессом «утоплению», повышать связывание ГАМК-рецептора с различными эндогенными и экзогенными лигандами, в частности самой ГАМК, нейростероидами, эндозепинами, экзогенными бензодиазепинами, тормозить вызываемое стрессом снижение связывания этих лигандов с ГАМК-рецептором

также имеет важное значение для объяснения механизма его анксиолитического действия (И.В.Силкина и соавт., 2005; А.С.Аведисова и соавт., 2006; Г.Г.Незнамов и соавт., 2006; С.Б.Середенин, М.В.Воронин, 2009).

Таким образом, можно заключить, что механизм действия фабомотизола является многокомпонентным и сложным. В нем, по всей вероятности, играют роль и агонизм к α_1 -рецепторам, MT1 и MT3 мелатонинергическим рецепторам, и его свойства слабого обратимого ИМАО-А, и его мембраностабилизирующая и ГАМКергическая активность (С.Б.Середенин, М.В.Воронин, 2009).

Фабомотизол в психиатрии

Мы не будем подробно останавливаться на анксиолитическом эффекте фабомотизола, так как это его свойство уже неоднократно описано в научной литературе и отмечалось во многих исследованиях разными авторами и авторскими коллективами. Среди ТР особенно положительные результаты, судя по данным литературы и по нашему собственному опыту, наблюдаются при лечении фабомотизолом генерализованного ТР (С.Е.Милкина и соавт., 2006; А.С.Аведисова и соавт., 2006; 2007; Г.Г.Незнамов и соавт., 2006; А.С.Аведисова, Р.В.Ахапкин, 2007; В.Н.Краснов и соавт., 2007; Н.К.Горшунова, Д.Н.Украинцева, 2007; И.А.Бабюк, О.Е.Шульц, 2008; С.В.Иванов, 2010; Е.В.Колюцкая, 2013; А.К.Напреенко и соавт., 2013; А.Б.Смулевич и соавт., 2016; Т.С.Сюняков, Г.Г.Незнамов, 2016). Кроме того, накоплена обширная доказательная база по применению фабомотизола при нозогенных тревожных реакциях – сопутствующих соматической патологии.

Вместо этого мы постараемся уделить больше внимания «нетрадиционным» сферам применения фабомотизола, о которых в литературе написано меньше.

При депрессивных и тревожно-депрессивных расстройствах (ТДР)

Рецепторный профиль фабомотизола, в том числе его аффинитет к α_1 -рецепторам, к MT1 мелатонинергическим рецепторам, и его способность блокировать МАО-А позволяют предполагать, что этот препарат может обладать наряду с анксиолитическими также и антидепрессивными свойствами.

С учетом этого делались попытки применения фабомотизола не только при «чистых» ТР, но и при тревожно-депрессивных состояниях, и при депрессиях, как правило, в составе комплексной терапии (вместе с антидепрессантами, нормотимиками и др.). Однако имеющиеся на сегодняшний день данные о его применении при этих состояниях пока не позволяют сделать окончательных выводов об эффективности или неэффективности фабомотизола в лечении депрессивных и тревожно-депрессивных состояний, о наличии или отсутствии в спектре его психотропной активности клинически значимого антидепрессивного действия. Дело в том, что пока не проводилось прицельное изучение эффективности фабомотизола при клинически выраженных, очерченных депрессивных и тревожно-депрессивных состояниях (Т.С.Сюняков и соавт., 2015).

Тем не менее при лечении фабомотизолом ТР и состояний симптоматической тревоги выявлено его сопутствующее положительное влияние на вторичные по отношению к тревоге депрессивные проявления (гипотимию) в структуре ТР или синдрома (Т.С.Сюняков и соавт., 2015). Также показана эффективность фабомотизола в лечении проявлений как тревоги, так и легкой депрессии у больных с ТДР на фоне ишемической болезни сердца (Э.В.Минаков, Е.А.Кудашова, 2009).

В опытах на беспородных белых крысах показано, что фабомотизол в дозе 5 мг/кг внутривентрикулярно в тестах вынужденного плавания по Porsolt и Nomura оказывает антидепрессивное действие, сопоставимое с таковым действием эталонного антидепрессанта амитриптилина в дозе 10 мг/кг (С.Б.Середенин и соавт., 2009). В рандомизированном контролируемом исследовании показана эффективность фабомотизола при аффективных нарушениях (тревожных и депрессивных), ассоциированных с хронической ИМ, и при постинсультных депрессиях (О.В.Воробьева и соавт., 2015). При этом показано, что дополнительное включение фабомотизола в стандартную терапию хронической ИМ и постинсультных депрессий позволяет не только купировать или уменьшить симптомы тревоги и депрессии, но и улучшить общее качество жизни пациентов (О.В.Воробьева и соавт., 2015).

Другой группой авторов проводилось исследование эффективности фабомотизола в терапии постабстинентных аффективных нарушений (постабстинентной депрессии, постабстинентной тревоги и/или дисфории) у больных с опиоидной зависимостью в периодах становления и поддержания ремиссии (Н.Н.Петрова и соавт., 2009). В данном исследовании авторами обнаружено, что фабомотизол эффективен в редукции проявлений не только тревожных, но и депрессивных и дисфорических нарушений, а также в уменьшении выраженности патологического влечения к наркотикам на этапах становления и поддержания ремиссии у постабстинентных больных с опиоидной зависимостью (Н.Н.Петрова и соавт., 2009).

При коррекции побочных эффектов психофармакотерапии

В опытах на животных показано, что фабомотизол в дозе 10 мг/кг при однократном внутривентрикулярном введении способен одновременно усиливать полезное антипсихотическое действие галоперидола в дозе 0,05 мг/кг, проявляющееся в тесте подавления им апоморфиновой вертикализации, и уменьшать либо не влиять на вызываемые галоперидолом экстрапирамидные нарушения, отражением которых служит каталепсия у животных. В то же время при хроническом, многодневном (5 дней) введении в суточной дозе 10 мг/кг фабомотизол существенно снижал экстрапирамидное и каталептогенное побочное действие галоперидола без существенного влияния на его антипсихотическую активность (способность уменьшать вызываемую апоморфином вертикализацию). Способность фабомотизола ослаблять экстрапирамидные нарушения, вызываемые галоперидолом, и одновременно усиливать его антипсихотический эффект может быть связана с агонистическим влиянием фабомотизола на α_1 -рецепторы (С.Б.Середенин и соавт., 2009).

В клинической практике фабомотизол может быть полезен, в частности, для уменьшения акатизии, вызванной антипсихотиками или антидепрессантами (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016).

Интересно отметить, что сочетание галоперидола с другим известным мощным агонистом α_1 -рецепторов флувоксамином приближает в эксперименте профиль экспрессии генов и

профиль нейрохимического и фармакологического действия галоперидола к профилю эталонного атипичного антипсихотика клозапина, т.е. делает галоперидол «более атипичным», уменьшая его негативное действие не только на экстрапирамидную систему, но и на когнитивную сферу, а также риск нейролептической депрессии (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнов, 2012). По всей вероятности, того же можно ожидать и от применения фабомотизола в качестве корректора негативных эффектов антипсихотической терапии.

При панических атаках

Фабомотизол оказывает положительное действие в отношении профилактики панических атак и уменьшения межприступной тревоги как у лиц с паническим расстройством, так и у пациентов с симптоматическими паническими атаками, например при последствиях травматических поражений центральной нервной системы – ЦНС (И.А.Григорова и соавт., 2007).

При диссомнических и инсомнических нарушениях

Фабомотизол исследовался также в качестве средства для лечения диссомнических и инсомнических нарушений (Д.В.Ястребов и соавт., 2013). При этом обнаружено, что монотерапия фабомотизолом в однократной суточной дозе 20 мг, применяемой за 30–40 мин до сна, у больных с диссомническими и инсомническими нарушениями неорганической природы (30 пациентов) оказывает положительное воздействие на все параметры сна.

Положительный эффект терапии фабомотизолом отмечался у почти 3/4 (73%) пациентов и сопровождался наряду с нормализацией объективных параметров и субъективного качества сна также улучшением общего качества жизни больных. Менее чем у 1/3 (27%) пациентов не отмечалось никакого улучшения, или же достигнутое улучшение было незначительным (В.В.Ястребова, Д.В.Ястребов, 2013; 2016). Эта работа интересна тем, что показывает возможность положительного влияния фабомотизола на циркадные ритмы и архитектуру фаз сна, которую авторы связывают с активностью фабомотизола как агониста МТ1 мелатонинергических рецепторов и с его хронобиотропным действием. Важно, что хронобиотропное действие фабомотизола и его нормализующее влияние на сон и его фазовую структуру проявляются при отсутствии у препарата сколько-нибудь выраженного гипноседативного действия. Это, а также короткий T1/2 фабомотизола, исключает вероятность таких побочных эффектов, свойственных ряду других гипнотиков, как затрудненное пробуждение наутро, утренне-дневная сонливость, вялость, замедление скорости психомоторных реакций, когнитивные нарушения.

В других исследованиях при применении фабомотизола у пациентов с ТР, в том числе на фоне сопутствующей соматической патологии, также была отмечена нормализация сна при применении препарата в «стандартном» режиме дозирования (по 10–20 мг 3 раза в день).

Важно отметить, что инсомнические и диссомнические нарушения, нередко сохраняющиеся в период ремиссии при тревожных и депрессивных расстройствах, являются одной из важных причин когнитивных нарушений при депрессиях и одним из барьеров, отделяющих клиническую ремиссию от когнитивной и функциональной ремиссии, от полного

восстановления трудоспособности (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015). В то же время применение бензодиазепинов или седативных антипсихотиков для нормализации сна у таких больных нередко ассоциируется с ухудшением когнитивного функционирования, и без того нарушенного при тревоге и депрессии (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015).

В свете этого применение фабомотизола, обладающего одновременно и нормализующим действием на сон и его фазовую структуру, и способностью улучшать когнитивное функционирование больных за счет влияния на 5-HT_1 -рецепторы, может быть одним из важных средств достижения полной функциональной и когнитивной ремиссии при диссомнических нарушениях на фоне ТДР.

При обсессивно-компульсивном расстройстве

Эксперименты на животных показывают, что 5-HT_1 -агонисты могут быть эффективными средствами лечения ОКР. Более того, ряд исследователей полагают, что более высокая клиническая активность флувоксамина при ОКР по сравнению с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) может быть обусловлена его сильной 5-HT_1 -агонистической активностью (L.Ordacgi и соавт., 2009; I.Hindmarch, K.Hashimoto, 2010).

Клинических исследований, посвященных прицельному изучению эффективности фабомотизола именно при ОКР, в качестве монотерапии или в качестве потенцирующего агента к антидепрессантам, нам пока обнаружить не удалось. Однако, учитывая то, что он также является сильным агонистом 5-HT_1 -рецепторов с $K_i=5,9 \times 10^{-6}$ М, изучение его эффективности при ОКР, по крайней мере в качестве потенцирующего агента, представляется нам весьма перспективным.

При когнитивных нарушениях

Психофармакологический и рецепторный профили фабомотизола, в частности, его способность связываться с мелатонинергическими рецепторами MT_1 (с которыми, наряду с антиоксидантной активностью, связывают известное «про-когнитивное» действие мелатонина), и с 5-HT_1 -рецепторами, позволяют предполагать у него наличие положительного действия на когнитивные функции.

У здоровых добровольцев фабомотизол в дозе 30–60 мг/сут при применении в течение нескольких дней подряд статистически достоверно улучшает ряд параметров когнитивного функционирования, в частности, скорость моторных и зрительных реакций, концентрацию и распределение внимания (Н.Г.Богдан и соавт., 2011). У пациентов с ТР при курсовом применении фабомотизола в течение 2 нед также выявлено положительное влияние препарата на показатели объема, распределения и устойчивости внимания (Д.В.Чумаков, 2004). Улучшение когнитивных функций отмечалось и при применении фабомотизола у пациентов с сопутствующей соматической патологией и ТР.

При синдроме дефицита внимания с гиперактивностью

В экспериментальных моделях СДВГ на животных (крысы, лишённые гена DAT1, или крысы со спонтанной артериальной гипертензией – АГ) показано, что агонисты α_1 -рецепторов способны уменьшать проявления СДВГ у экспериментальных животных, в частности, улучшать когнитивное функционирование, концентрацию внимания, уменьшать проявления гиперактивности, импульсивности и агрессивности (I.Hindmarch, K.Hashimoto, 2010).

Это дало основание для попыток применения при СДВГ у людей флувоксамина, сертралина, а также фабомотизола. При этом показано, что фабомотизол, так же как и другой известный небензодиазепиновый анксиолитик, разработанный в СССР, – Мебикар (Адаптол), может оказывать положительное действие при СДВГ (Е.В.Фесенко, 2009). При этом фабомотизол не только уменьшает тревожность, раздражительность, гиперактивность и импульсивность детей с СДВГ (что естественно ожидать от анксиолитика), но и улучшает их когнитивное функционирование, концентрацию внимания, характеристики рабочей памяти, уменьшает отвлекаемость (Е.В.Фесенко, 2009).

В противоположность фабомотизолу и Мебикару бензодиазепины у пациентов с СДВГ не только оказывают отрицательное действие на когнитивное функционирование и концентрацию внимания, но и часто вызывают парадоксальные реакции – поведенческое растормаживание, опьянение, усиление гиперактивности, импульсивности и раздражительности (C.Popper, 2000).

Фабомотизол в неврологии

При острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК)

В экспериментах на животных показано, что фабомотизол обладает нейропротективными свойствами. Он уменьшает опосредованную накоплением внутриклеточного кальция эксайтотоксичность и апоптоз нейронов и оксидативный стресс, возникающие на фоне ишемии, гипоксии и тканевого ацидоза. Происходит это благодаря влиянию фабомотизола на активность α_1 -рецепторов и MT1 мелатониновых рецепторов (J.Cuevas и соавт., 2011). Кроме того, фабомотизол также повышает секрецию нейротрофических факторов (brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor) и препятствует вызываемому стрессом или экспериментальной депрессией уменьшению их содержания в различных структурах головного мозга экспериментальных животных (Д.С.Мелкумян, 2006).

Фабомотизол повышает эффективность антиоксидантной защиты мозга и устойчивость мембранных структур нейронов ЦНС (в частности, в коре и стриатуме) к свободнорадикальному повреждению и оксидативному стрессу, вызываемым глобальной преходящей ишемией ЦНС (С.Katnik и соавт., 2014). Так, в частности, показано, что в экспериментальной модели ОНМК фабомотизол повышает активность каталазы – ключевого фермента системы антиоксидантной защиты клеток – в коре больших полушарий (И.В.Силкина, 2005).

Фабомотизол также обладает цереброангиопротекторными свойствами. В частности, он увеличивает регионарный мозговой кровоток как у интактных животных, так и в экспериментальных моделях ОНМК (ишемия–реперфузия), улучшает микроциркуляцию в коре головного мозга экспериментальных животных, способствует повышению уровня васкулярного фактора роста и образованию новых коллатералей при экспериментальной ИМ (И.В.Силкина, 2005).

Фабомотизол в дозе 5 мг/кг в большей мере увеличивает кровоток в ишемизированной теменной области коры больших полушарий у животных, перенесших преходящую ИМ или экспериментальный инфаркт миокарда, по сравнению с интактными и ложнооперированными животными. Таким образом, фабомотизол в отличие от некоторых других вазоактивных препаратов не имеет риска развития «синдрома обкрадывания» (преимущественного усиления кровотока в не подвергавшихся ишемии зонах мозга в ущерб кровоснабжению ишемизированной области, и без того страдающему) [Р.С.Мирзоян и соавт., 2010].

Интересно отметить, что при сочетании экспериментальной сосудистой патологии головного мозга и сердца положительное действие фабомотизола на церебральный кровоток значительно повышается по сравнению с тем, которое наблюдается при наличии только ИМ или только миокардиальной ишемии, инфаркта миокарда (Р.С.Мирзоян и соавт., 2010). В экспериментальной модели локальной очаговой ишемии головного мозга фабомотизол уменьшает зону отека и некроза, способствует восстановлению нарушенного в результате ишемии кровотока за счет усиления коллатерального кровотока, снижает уровень свободных радикалов и, в частности, оксида азота (II) – NO – в мозговой ткани, повышает биосинтез важных защитных и антиапоптотических белков, в частности, белка теплового шока HSP70 (Ф.Г.Разумная и соавт., 2014).

Данные исследований показывают также, что фабомотизол значительно снижает уровень S-нитрозоцистеина, являющегося маркером нитрозативного стресса, но мало влияет на экспрессию гена белка фактора некроза опухоли а через 96 ч после экспериментального ишемического инсульта – ИИ (С.Katnik и соавт., 2016). Тем не менее фабомотизол в экспериментальной модели ОНМК оказывает выраженное противовоспалительное и противоотечное действие, несмотря на отсутствие прямого влияния на уровень экспрессии воспалительных цитокинов. По-видимому, его противовоспалительное и противоотечное действие обусловлено другими механизмами (С.Katnik и соавт., 2016)

Имеющиеся данные показывают способность фабомотизола в большей степени улучшать мозговое кровообращение в условиях экспериментальных цереброваскулярных расстройств по сравнению с его влиянием на мозговой кровоток у интактных животных. Это может быть связано с опосредованным регулирующим влиянием фабомотизола на ГАМК-рецепторный комплекс (Т.С.Ганьшина и соавт., 2009). Кроме того, показано, что фабомотизол, введенный в дозе 10 мг/кг внутривенно через 24 ч после начала экспериментальной ИМ, способен восстанавливать нарушенное равновесие соотношения возбуждающих и тормозных аминокислот в стриатуме экспериментальных животных, а также нормализует их абсолютное содержание в ткани (V.Baykova и соавт., 2011).

В одном исследовании изучали нейропротективное действие фабомотизола в экспериментальной модели ИИ, вызванного одновременной окклюзией левой средней мозговой артерии и левой сонной артерии. При этом показано, что фабомотизол проявляет свое нейропротективное действие в широком диапазоне доз (от 0,1 до 5 мг/кг

внутрибрюшинно), а также то, что он способен оказывать нейропротективный эффект не только при введении в первые часы после экспериментального инсульта, но и при отсрочке первого введения до 24 ч (С.Б.Середенин и соавт., 2006).

Эти экспериментальные данные послужили основанием для начала клинического изучения фабомотизола при лечении последствий ОНМК. Так, в одном исследовании изучалась эффективность применения фабомотизола в дозе 30 мг/сут в течение месяца у 30 пациентов пожилого возраста (средний возраст $67,4 \pm 2,9$ года) с постинсультными нарушениями, перенесших в последний год ИИ в каротидном бассейне (С.М.Кузнецова, 2008). При этом получены статистически достоверное улучшение показателей когнитивного функционирования, уменьшение проявлений постинсультной депрессии и тревоги, улучшение неврологического статуса (С.М.Кузнецова, 2008).

На эффективность фабомотизола при терапии постинсультных нарушений указывают также результаты другого исследования 2008 г. В этом исследовании фабомотизол применялся в течение 12 нед (3 мес) в дозе 30 мг/сут у 30 пациентов, перенесших ИИ (А.Т.Давыдов и соавт., 2008). Нейропротективное действие фабомотизола в данном исследовании проявилось в том, что качественная неврологическая ремиссия, наряду с улучшением психического статуса, уменьшением выраженности постинсультных когнитивных нарушений, постинсультной тревоги и депрессии, была достигнута у всех больных группы лечения, получавших фабомотизол в комбинации со стандартным лечением, по сравнению с 46,7% больных, достигших неврологической и когнитивной ремиссии в контрольной группе, получавшей только стандартное лечение (также 30 пациентов).

В еще одном исследовании показано, что комплексное лечение постинсультной тревоги и депрессии у больных с перенесенным ИИ с применением СИОЗС сертралина и фабомотизола эффективнее монотерапии сертралином. Так, в группе, получавшей сертралин в комбинации с фабомотизолом, купирование депрессии и тревоги достигнуто у 76,7% пациентов в сравнении с 56,2% больных, получавших только сертралин (Д.Ю. Бутко и соавт., 2007).

При хронической цереброваскулярной недостаточности (ХЦВН)

Нейропротективная активность фабомотизола послужила основанием для его применения не только для ускорения восстановления после ОНМК, но также и при ХЦВН, дисциркуляторной энцефалопатии. Так, по данным И.И.Шоломова и соавт. (2008 г.), у 48 больных с ХЦВН 1–2-й степени включение в состав комплексной терапии фабомотизола в дозе 30 мг/сут на протяжении 4 нед привело к более выраженной редукции психических и неврологических нарушений по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию. Наряду с редукцией психической и соматической тревоги, нарушений сна, эмоциональной лабильности, депрессивных проявлений отмечалась также редукция астенических проявлений (слабости, истощаемости, слезливости, утомляемости, чувства усталости), головокружения, шума в ушах или в голове, вестибулярных нарушений и нарушений координации движений и походки. После окончания курса лечения доля пациентов с сохраняющейся вестибуло-мозжечковой, астено-невротической и псевдобульбарной симптоматикой составила 30,7, 26,9 и 38,4% соответственно в группе, получавшей

фабомотизол в комбинации со стандартной терапией, против 45,8, 50,0 и 41,6% в контрольной группе, получавшей только стандартную терапию (И.И.Шоломов и соавт., 2008).

При тиках и гиперкинезах, поздних дискинезиях

Достаточно давно известно, что агонисты α_1 -рецепторов обладают антидискинетическими свойствами. Так, в частности, показано, что флувоксамин, другой известный сильный агонист α_1 -рецепторов, способен устранять тики, гиперкинезы, поздние дискинезии и позднюю акатизию (Y.Albayrak, K.Hashimoto, 2012; 2013).

В связи с этим неудивительно, что фабомотизол, будучи сильным агонистом α_1 -рецепторов, также привлек внимание исследователей и практиков, занимающихся изучением методов лечения тиков и гиперкинезов. Так, в одном исследовании показано, что фабомотизол эффективен в комплексном лечении тиков мимических мышц лица (орофациальных тиков и дискинезий) [Д.Тетерин, 2011].

При болевых синдромах

Антагонисты и парциальные агонисты α_1 -рецепторов обладают анальгетическими свойствами. Предполагается, в частности, что известная анальгетическая активность кетамина, декстрометорфана, мемантина связана не только с их влиянием на NMDA-рецепторы, но и с их способностью связываться с α_1 -рецепторами (M.Merlos и соавт., 2017).

В свете того, что фабомотизол также является сильным парциальным агонистом α_1 -рецепторов, а также в свете уже упоминавшейся его нейропротективной активности неудивительно, что он также привлек внимание специалистов, занимающихся лечением различных БС. Так, в одном исследовании показано, что добавление фабомотизола к стандартному лечению при корешковых БС (дорсалгиях) приводит к более быстрой редукции БС и неврологических проявлений дорсопатии, а также к более раннему восстановлению привычного уровня двигательной активности (С.П.Маркин, 2011).

При соматоформной вегетативной дисфункции

Многие анксиолитики и нейропротекторы обладают, наряду с собственно анксиолитическими, также вегето-тропными или вегетостабилизирующими свойствами. Естественно, что наличие таковых свойств у фабомотизола также подверглось изучению. Так, в исследовании Т.С.Акарачковой и соавт. (2009 г.) участвовали 60 пациентов с психовегетативными нарушениями. Терапия фабомотизолом в дозе 30 мг/сут на протяжении 6 нед привела к редукции не только психических (раздражительность, беспокойство, чувство внутреннего напряжения, нарушения сна), но и соматовегетативных проявлений тревоги и соматоформной вегетативной дисфункции. В частности, редуцировались такие проявления, как гиперемия кожи лица и шеи, генерализованная потливость, гипервентиляционный синдром, повышенная нервно-мышечная возбудимость, гипертонус мышц головы и шеи (Т.С.Акарачкова и соавт., 2007).

Фабомотизол в наркологии

Известно, что s1-рецепторы играют роль в патогенезе химических и нехимических зависимостей, и что экзогенные лиганды s1-рецепторов способны в эксперименте уменьшать проявления зависимого поведения у животных (V.Sabino и соавт., 2017). Кроме того, показано также, что агонисты s1-рецепторов способны тормозить нарастание толерантности к опиоидам, каннабиноидам и психостимуляторам (амфетамину, метамфетамину, кокаину и др.) [V.Sabino и соавт., 2017], уменьшать вызываемый опиоидами феномен NMDA-опосредованной опиоидной гипералгезии и выраженность AC (M.Remesic и соавт., 2017), тормозить увеличение экспрессии белка dFosB, с которым связывают аддиктивное поведение (T.Hiranita и соавт., 2017).

Кроме того, агонисты s1-рецепторов помимо нейропротективного действия оказывают также цитопротективное и противовоспалительное действие во многих других тканях, богатых s1-рецепторами: в ткани миокарда, печени и др. Это не должно вызывать удивления, так как s1-рецептор принадлежит к семейству универсальных защитных белков-шаперонов (G.Gris и соавт., 2015). Это может иметь важное значение для уменьшения токсических последствий злоупотребления алкоголем и наркотиками для внутренних органов.

В свете всего сказанного неудивительно, что такой сильный агонист s1-рецепторов, как фабомотизол, привлек внимание наркологов в качестве средства лечения различных зависимостей и AC.

При алкогольной зависимости

Показано, что в эксперименте фабомотизол благодаря своему антиоксидантному действию способен снижать мутагенное и генотоксическое действие этанола на ткани эмбриона и плаценты плода, уменьшать вероятность развития врожденных поражений ЦНС плода (фетального алкогольного синдрома) [Е.Д.Шредер и соавт., 2014].

Фабомотизол также оказывает кардиопротективное действие при алкогольной кардиомиопатии. Он не только тормозит или препятствует развитию дилатационной сердечной недостаточности, но и уменьшает жировую инфильтрацию и дистрофию миокарда, восстанавливает электрическую стабильность миокарда и снижает риск жизнеопасных сердечных аритмий и внезапной сердечной смерти при алкогольной кардиомиопатии (С.А.Крыжановский и соавт., 2015).

Данных об эффективности фабомотизола в уменьшении алкогольных поражений печени нам найти не удалось. Однако, учитывая насыщенность ткани печени s1-рецепторами, а также известное из экспериментальных данных гепатопротективное влияние других агонистов s1-рецепторов при токсических поражениях печени, это представляется нам вполне вероятным и заслуживающим изучения.

Фабомотизол также изучали в качестве одного из компонентов комплексной терапии алкогольного AC (ААС). При этом показано, что включение в состав комплексной терапии фабомотизола способствует смягчению течения ААС, уменьшению выраженности психических (тревога, бессонница, раздражительность, депрессия и др.), неврологических и

соматовегетативных компонентов ААС, редукции патологического влечения к алкоголю по сравнению со стандартной терапией без включения фабомотизола. Отмечались хорошая переносимость препарата у больных с ААС, малое количество побочных эффектов (Т.А.Кожина и соавт., 2007).

При опиоидной зависимости

В эксперименте фабомотизол существенно снижает выраженность синдрома отмены морфина, индуцированного введением морфина в возрастающих дозах от 10 до 20 мг/кг внутривенно в течение 5 дней с последующей резкой отменой. Кроме того, фабомотизол также снижает патологическое влечение к морфину, проявляющееся в предпочтении экспериментальными животными раствора морфина перед питьевой водой (morphine self-administration). Полученные данные позволяют считать фабомотизол перспективным терапевтическим агентом при комплексной терапии опиоидного АС и опиоидной зависимости (М.А.Константинопольский, И.В.Чернякова, 2011; М. Konstantinopol'skiĭ и соавт., 2011).

При зависимости от психостимуляторов

В ряде экспериментальных исследований показано, что σ_1 -рецепторы, в целом играющие существенную роль в патогенезе разных видов зависимостей, играют особенно важную роль в патогенезе зависимости именно от психостимуляторов (амфетамина, метамфетамина, кокаина и др.) и служат при этой зависимости еще одним, дополнительным, наряду с прямым дофаминергическим, механизмом патологического вознаграждения за злоупотребление (J.Katz и соавт., 2017). Более того, показано, что животные, зависимые от амфетамина или кокаина и лишившиеся доступа к нему, но имеющие возможность доступа на выбор к простой питьевой воде или к воде, содержащей агонисты или антагонисты σ_1 -рецепторов, предпочитают воду, содержащую агонисты σ_1 -рецепторов, и что агонисты σ_1 -рецепторов уменьшают проявления амфетаминовой или кокаиновой абстиненции, «обращают вспять» вызванные амфетамином или кокаином изменения паттернов экспрессии генов в ЦНС, одновременно оказывая мягкое стимулирующее действие и выступая в качестве своеобразного «заместителя» психостимулятора (R.Matsumoto и соавт., 2014).

Важно также и то, что агонисты σ_1 -рецепторов проявляют положительное действие в экспериментальных моделях СДВГ. Между тем СДВГ не только является одним из основных показаний к назначению медицинских психостимуляторов на Западе, но и одной из основных причин злоупотребления психоактивными веществами вообще (СДВГ – заболевание, теснее других психических заболеваний ассоциированное с наркологическими осложнениями) и стимуляторами в частности (R.Matsumoto и соавт., 2014).

Прицельных исследований, посвященных изучению эффективности именно фабомотизола при амфетаминовой или иной стимуляторной зависимости, нам найти не удалось. Однако, учитывая информацию об особой патогенетической роли σ_1 -рецепторов в развитии зависимости от психостимуляторов и об эффективности лигандов σ_1 -рецепторов в ее лечении, а также о применении фабомотизола в терапии СДВГ (Е.В.Фесенко, 2009), нам представляется весьма перспективным изучение фабомотизола как терапевтического агента при зависимости от психостимуляторов.

При никотиновой зависимости

Достаточно давно известно, что уменьшение таких негативных проявлений синдрома отмены никотина, как тревога, бессонница, раздражительность, колебания настроения, соматовегетативные расстройства, может снизить вероятность возобновления курения. Для ослабления этих явлений наряду с заместительной терапией (никотиновые пластыри, жвачки и другое, препараты типа анабазина или варениклина) применяют анксиолитики и антидепрессанты группы СИОЗС. Между тем в настоящее время из всех анксиолитиков только фабомотизол имеет в показаниях прямое указание на применение для облегчения синдрома отмены никотина при отказе от курения. Клинический опыт его применения при этом состоянии подтверждает его эффективность в уменьшении проявлений никотиновой абстиненции и снижении риска возвращения к курению (А.В.Надеждин, Е.Ю.Тетенова, 2016).

Фабомотизол в общесоматической медицине

В кардиологии

Известное кардиопротективное действие агонистов

s1-рецепторов послужило основанием для экспериментального изучения в этом качестве фабомотизола. Так, в частности, в одном исследовании изучали антиишемическое действие фабомотизола в экспериментальной модели острой ИМ. Острая миокардиальная ишемия вызывалась у анестезированных крыс внутривенной инфузией завышенной дозы сильного b-адренергического агониста изопротеренола (20 мкг/кг/мин). При этом показано, что фабомотизол в дозе 10 мг/кг внутривенно оказывает антиишемическое действие, сопоставимое с таковым действием верапамила, проявляющееся в статистически значимом ($p < 0,05$) уменьшении ишемических изменений (депрессии сегмента ST) на электрокардиограмме у экспериментальных животных по сравнению с группой контроля, не получавшей фабомотизола при инфузии изопротеренола. Авторы предположили, что механизм антиишемического действия фабомотизола связан с его агонистическим влиянием на s1-рецепторы и MT1 мелатонинергические рецепторы, локализованные в кардиомиоцитах, и с его антиоксидантной активностью (С.Б.Середенин и соавт., 2013).

Известно также, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) часто встречаются коморбидные тревожные и депрессивные расстройства. Верно и обратное – у больных с тревожными и депрессивными расстройствами повышен риск развития ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и ССЗ – АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых катастроф (инфарктов, инсультов). Поэтому тревожные и депрессивные расстройства рассматриваются как важный независимый фактор риска развития и прогрессирования ССЗ (Ю.В.Быков и соавт., 2013).

В свете сказанного важную роль в лечении ССЗ имеют нормализация психического состояния, купирование коморбидной тревоги, депрессии, бессонницы. Показано, в частности, что введение в схему лечения этих заболеваний фабомотизола приводит не только к уменьшению проявлений сопутствующей депрессии, тревоги, диссомнических нарушений, но

и к значительному повышению эффективности гипотензивной и кардиотропной терапии (Н.Боровков и соавт., 2013).

В другом исследовании изучалась эффективность фабомотизола в составе комплексной терапии АГ – классического психосоматического заболевания, в развитии начальных стадий которого, как известно, большую роль играют стресс, тревога, депрессия и повышенная симпато-адреналовая активность, и лишь затем присоединяются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипертензивное ремоделирование сосудов и миокарда, гипертензивная нефропатия и др. При этом показано, что включение в состав терапии АГ фабомотизола способствует не только редукции сопутствующей тревоги и депрессии и уменьшению стресса, но и оптимизации антигипертензивной терапии по сравнению с контрольной группой. В группе больных, получавших наряду со стандартной терапией также фабомотизол, отмечалась более эффективная нормализация цифр артериального давления (АД), как по результатам клинического измерения, так и по данным его суточного мониторингирования, по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию (С.Ю.Калинина и соавт., 2009).

Эти данные затем подтвердились в еще одном, более позднем (2015 г.), исследовании эффективности терапии фабомотизолом в составе комплексного лечения АГ. Авторами этого исследования показано, что включение в комплекс лечебных мероприятий при АГ курсового лечения фабомотизолом не только улучшает динамику показателей АД, способствует нормализации психического статуса и уменьшению тревоги, но и увеличивает продолжительность стабилизации состояния при АГ до 6–12 мес и улучшает отдаленные исходы лечения АГ (Н.И.Гапонова, Т.Н.Березина, 2015).

В дерматологии

Агонисты α_1 -рецепторов обладают сильной противозудной активностью, в частности, уменьшают зуд в экспериментальных моделях сахарного диабета, экземы и др. (N.Paniagua и соавт., 2017). Это, наряду с известными противовоспалительными свойствами лигандов α_1 -рецепторов (G.Gris и соавт., 2015), а также с тем, что при дерматологических заболеваниях, особенно сопровождающихся выраженным кожным зудом, высока частота коморбидных депрессивных, тревожных и диссомнических нарушений (M.Jafferany, K.Franca, 2016), послужило основанием для изучения эффективности фабомотизола как анксиолитика и противозудного агента и в дерматологии.

В двух исследованиях фабомотизол использовали в составе комплексной терапии при хронической экземе в стадии обострения или прогрессирования. Курс лечения составлял 12–15 дней, суточная доза препарата – 30 мг/сут. При этом обнаружено, что у больных, получавших фабомотизол в составе терапии, отмечалось статистически достоверное улучшение не только по показателям сопутствующей тревожности, депрессии, диссомнических нарушений, но и более выраженное уменьшение кожного зуда, общей тяжести и площади экзематозного поражения, улучшение общего качества жизни, по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию без добавления фабомотизола. Тяжесть и площадь поражения экземой определялась при помощи шкалы Eczema Area and Severity Index, а общее качество жизни – при помощи дерматологического индекса качества жизни. Выраженность сопутствующей тревоги и депрессии оценивалась по

шкалам реактивной тревожности Спилбергера–Ханина и шкалы депрессии Бека (А.Н.Тимофеева и соавт., 2010; А.Н.Тимофеева, 2014).

Авторы делают вывод о высокой анксиолитической и противозудной активности фабомотизола и об эффективности и безопасности его применения в дерматологии (А.Н.Тимофеева и соавт., 2010; А.Н.Тимофеева, 2014).

В гастроэнтерологии

Наличие у s1-лигандов противовоспалительных, цитопротективных и анальгетических свойств (G.Gris и соавт., 2015) не могло не привлечь внимания к изучению этих препаратов, и, в частности, фабомотизола, также и гастроэнтерологов, поскольку многие заболевания ЖКТ сопровождаются выраженным БС, воспалением, повреждением слизистой и др. Кроме того, у гастроэнтерологических пациентов также статистически достоверно чаще, чем у здоровых лиц, встречаются коморбидная тревога или депрессия (G.Addolorato и соавт., 2008). Они также являются логичными мишенями для терапевтического воздействия анксиолитиков, и, в частности, фабомотизола.

В этом контексте Н.М.Агарковым и соавт. в 2009 г. изучалась эффективность применения фабомотизола в составе комплексной терапии у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и с синдромом раздраженного кишечника. При этом по показателям опросника The Short Form-36 у пациентов, получавших в составе комплексной терапии фабомотизол, установлено статистически достоверное улучшение по таким параметрам, как выраженность БС, общее качество жизни, общая самооценка состояния здоровья, самооценка состояния психического здоровья, социальное функционирование и работоспособность, по сравнению с контрольной группой (Н.М.Агарков, 2009).

Авторы этого исследования связывают эффективность фабомотизола в гастроэнтерологии со снижением уровня тревоги и стресса под его влиянием, нормализацией работы оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники и корково-подкорковых взаимоотношений, снижением патологически повышенной возбудимости ЦНС и, в частности, ее подкорковых структур, нормализацией нейромедиаторного обмена (Н.М.Агарков, 2009). Мы же полагаем, что, вероятно, в механизмах положительного действия фабомотизола в гастроэнтерологической практике могут играть роль также и периферические s1-рецепторы ЖКТ и опосредованное ими цитопротективное и противовоспалительное действие препарата, поскольку такое действие известно из экспериментов для других агонистов s1-рецепторов (G.Gris и соавт., 2015).

В другом исследовании при применении фабомотизола у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и повышенным уровнем тревоги показано, что его включение в комплексную терапию способствует снижению интенсивности БС и достижению ремиссии заболевания (Е.А.Полуэктова, 2007).

Заключение

Как видно из приведенных нами данных, спектр активности Афобазола (фабомотизола) и его возможные сферы клинического применения отнюдь не исчерпываются и не ограничиваются его анксиолитическим действием и его документированной в инструкции и неоднократно подтверждавшейся в исследованиях разных авторов эффективностью при ТР различного генеза. Уникальный рецепторный профиль Афобазола, сочетающий свойства сильного агониста s1-рецепторов, агониста MT1 и MT3 мелатониновых рецепторов, его стабилизирующее влияние на липидные рафты, окружающие ГАМК-рецептор, и свойства слабого обратимого ИМАО-А, а также его антиоксидантная активность заставляют предполагать у него возможность наличия антипанических, антидепрессивных, анальгетических, антиобсессивных, противовоспалительных и цитопротективных (нейро-, кардио-, гепато- и гастропротективных) свойств.

Возможно также наличие у него как у сильного s1-агониста эффективности при СДВГ, способности уменьшать когнитивные нарушения, ослаблять проявления зависимого поведения и АС, тики, дискинезии, экстрапирамидные нарушения, вызванные антипсихотиками и антидепрессантами. Кроме того, рецепторный профиль Афобазола, а именно его s1-агонистическая активность, заставляет предполагать наличие у него эффективности также и при кожном зуде.

Будучи агонистом MT1 мелатонинергических рецепторов, фабомотизол также может оказывать нормализующее влияние на циркадные ритмы и архитектуру сна, устранять инсомнические и диссомнические нарушения.

Некоторые из этих предположений, вытекающих из рецепторного профиля фабомотизола, получили подтверждение в клинической практике. Например, это касается эффективности препарата в нормализации циркадных ритмов и устранении диссомнических нарушений, в улучшении когнитивных функций, в устранении тиков и дискинезий, дорсалгий, легких депрессивных проявлений в рамках ТР или при ССЗ, в уменьшении частоты панических атак и выраженности межприступной тревоги, в уменьшении выраженности алкогольной абстиненции и патологического влечения к алкоголю, в уменьшении кожного зуда при экземе, содействии в стабилизации АД при гипертонической болезни.

По другим же направлениям возможной эффективности Афобазола, вытекающим из его рецепторного профиля, таким как его потенциальная эффективность при ОКР, при клинически очерченных депрессивных состояниях, при амфетаминовой или опиоидной зависимости, необходимо проведение дальнейших исследований.

Важно отметить, что Афобазол очень хорошо переносится, имеет мало побочных эффектов, мало противопоказаний к применению, низкий потенциал нежелательных межлекарственных взаимодействий. Это позволяет широко применять его у пожилых и соматически ослабленных больных, а также в неврологической и общесоматической практике за пределами психиатрии.

Список исп. литературы

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность и переносимость терапии Афобазолом. Consilium Medicum. 2007; 9 (2): 122–9. / Avedisova A.S., Akhapkin R.V. Effektivnost' i perenosimost' terapii Afobazolom. Consilium Medicum. 2007; 9 (2): 122–9. [in Russian]
2. Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Ю.Э., Малыгин Я.В. Новый анксиолитик «Афобазол» при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом). Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (3): 16–9. / Avedisova A.S., Chakhava V.O., Less Yu.E., Malygin Ya.V. Novyi anksiolitik «Afobazol» pri terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstroistva (rezul'taty sravnitel'nogo issledovaniia s diazepamom). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2006; 8 (3): 16–9. [in Russian]
3. Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Ю.Э., Малыгин Я.В. Новый анксиолитик афобазол при терапии генерализованного тревожного расстройства. Terra Medica. 2007; 1: 4–8. / Avedisova A.S., Chakhava V.O., Less Ju.E., Malygin Ia.V. Novyi anksiolitik afobazol pri terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstroistva. Terra Medica. 2007; 1: 4–8. [in Russian]
4. Агарков Н.М., Жидких Б.Д., Коломиец И.В. и др. Влияние афобазола на качество жизни больных при системной патологии. Рос. мед.-биол. вестн. 2009; 1: 73–80. / Agarkov N.M., Zhidkikh B.D., Kolomiets I.V. i dr. Vliianie afobazola na kachestvo zhizni bol'nykh pri sistemnoi patologii. Ros. med.-biol. vestn. 2009; 1: 73–80. [in Russian]
5. Акарачкова Е.С., Шварков С.Б., Мамий В.И. Афобазол в терапии вегетативных проявлений тревоги и дезадаптации у больных неврологической и общесоматической практики. РМЖ. 2007; 2: 100. / Akarachkova E.S., Shvarkov S.B., Mamii V.I. Afobazol v terapii vegetativnykh proiavlenii trevogi i dezadaptatsii u bol'nykh nevrologicheskoi i obshchesomaticheskoi praktiki. RMZh. 2007; 2: 100. [in Russian]
6. Бабюк И.А., Шульц О.Е. Исследование эффективности афобазола для лечения больных с генерализованным тревожным расстройством. Междунар. неврол. журн. 2008; 3: 93–6. / Babiuk I.A., Shul'ts O.E. Issledovanie effektivnosti afobazola dlia lecheniia bol'nykh s generalizovannym trevozhnym rasstroistvom. Mezhdunar. nevrol. zhurn. 2008; 3: 93–6. [in Russian]
7. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Акатизия: клинический анализ патологии с рекомендациями и обзором литературы. Опубликовано на веб-сайте «Consilium Medicum». Доступ к статье проверен 17.05.2017. / Bekker R.A., Bykov Yu.V. Akathisia: a clinical overview with literature review and recommendations. Published on the website of the "Consilium Medicum". Access article checked 17.05.2017. [in Russian]
8. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Клоназепам: обзор новейших данных по применению. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (1): 17–29. / Bekker R.A., Bykov Yu.V. Clonazepam: an updated review on their clinical use. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19 (1): 17–29. [in Russian]
9. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Когнитивные нарушения при депрессиях: клиническое значение и современные возможности терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17

- (4): 40–5. / Bekker R.A., Bykov Yu.V. Cognitive impairment in depression: clinical significance and current treatment options. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2015; 17 (4): 40–5. [in Russian]
10. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Лоразепам: обзор применения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016; 18 (4): 19–27. / Bekker R.A., Bykov Yu.V. Lorazepam's clinical utility: a literature review. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016; 18 (4): 19–27. [in Russian]
11. Бердникова Л.В., Добротина И.С., Боровков Н.Н. Влияние препарата «Афобазол» на качество жизни и тревожно-депрессивные расстройства у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. *Терапевт.* 2011; 10: 28–32. / Berdnikova L.V., Dobrotina I.S., Borovkov N.N. Vlianie preparata «Afobazol» na kachestvo zhizni i trevozhno-depressivnye rasstroistva u bol'nykh bronkhial'noi astmoi i arterial'noi gipertenziei. *Terapevt.* 2011; 10: 28–32. [in Russian]
12. Богдан Н.Г., Колотилинская Н.В., Надоров С.А. и др. Влияние афобазола на психофизиологические показатели здоровых добровольцев. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2011; 74 (8): 8–12. / Bogdan N.G., Kolotilinskaia N.V., Nadorov S.A. i dr. Vlianie afobazola na psikhofiziologicheskie pokazateli zdorovykh dobrovol'tsev. *Eksperim. i klin. farmakologiya*. 2011; 74 (8): 8–12. [in Russian]
13. Боровков Н., Бердникова Л., Добротина И. О лечении тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Врач.* 2013; 12: 53–8. / Borovkov N., Berdnikova L., Dobrotina I. O lechenii trevozhno-depressivnykh rasstroistv u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Vrach.* 2013; 12: 53–8. [in Russian]
14. Бутко Д.Ю., Стрельников А.А., Котельникова Т.Л. и др. К вопросу о клиническом применении золофта (сертралина) и афобазола у больных с коморбидной депрессией и тревогой в постинсультном периоде. *Психофармакол. биол. наркол.* 2007; 7 (1): 1464–70. / Butko D.Yu., Strel'nikov A.A., Kotel'nikova T.L. i dr. K voprosu o klinicheskom primenении zolofa (sertralina) i afobazola u bol'nykh s komorbidnoi depressii i trevogo v postinsul'tnom periode. *Psikhofarmakol. biol. narkol.* 2007; 7 (1): 1464–70. [in Russian]
15. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. М.: РИОР: ИНФРА-М., 2013. / Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. *Depressii i rezistentnost'*. М.: RIOR: INFRA-M., 2013. [in Russian]
16. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Этифоксин: расширенные показания к применению (обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016; 18 (4): 32–7. / Bykov Yu.V., Bekker R.A. Etifoxine: new indications for its clinical use (a literature review). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016; 18 (4): 32–7. [in Russian]
17. Воробьева О.В., Репина В.В., Фатеева В.В. Открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Афобазол в терапии аффективных нарушений у больных, страдающих хронической ишемией мозга. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015; 17 (2): 23–7. / Vorobyova O.V., Repin V.V., Fateeva V.V. An observational open study of the

efficacy and safety of drug therapy with Afobazol in affective disorders patients with chronic cerebral ischemia. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2015; 17 (2): 23–7. [in Russian]

18. Воробьева О.В. Нейрофармакологический потенциал α_1 -рецепторов – новые терапевтические возможности. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 10 (2): 67–72. / Vorob'eva O.V. Neurofarmakologicheskii potentsial α_1 -retseptorov – novye terapevticheskie vozmozhnosti. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2012; 10 (2): 67–72. [in Russian]

19. Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Турилова А.И. и др. Влияние афобазола на кровоснабжение мозга в условиях геморрагического инсульта. Эксперим. и клин. фармакология. 2009; 72 (6): 18–21. / Gan'shina T.S., Kurdiumov I.N., Turilova A.I. i dr. Vliianie afobazola na krovosnabzhenie mozga v usloviiakh gemorragicheskogo insul'ta. Eksperim. i klin. farmakologiya. 2009; 72 (6): 18–21. [in Russian]

20. Гапонова Н.И., Березина Т.Н. Эффективность Афобазола в комплексном лечении больных артериальной гипертензией. Психические расстройства в общей медицине. 2015; 4: 43–7. / Chumakova E.A., Gaponova N.I., Berezina T.N. Afobazole effectiveness in the complex treatment of patients with arterial hypertension. Mental Disorders in General Medicine. 2015; 4: 43–7. [in Russian]

21. Горшунова Н.К., Украинцева Д.Н. Лечение тревоги у пациентов старших возрастных групп: клиническая эффективность применения анксиолитика небензодиазепинового ряда Афобазола. Справочник поликлинического врача. 2007; 3: 70–4. / Gorshunova N.K., Ukraintseva D.N. Lecheniia trevogi u patsientov starshikh vozrastnykh grupp: klinicheskaia effektivnost' primeneniia anksiolitika nebenzodiazepinovogo riada Afobazola. Handbook for Practitioners Doctors. 2007; 3: 70–4. [in Russian]

22. Григорова И.А., Некрасова Н.А., Григорова А.А. Применение афобазола в лечении панических атак у больных с травматической болезнью головного мозга. Междунар. неврол. журн. 2007; 5: 111–6. / Grigorova I.A., Nekrasova N.A., Grigorova A.A. Primenenie afobazola v lechenii panicheskikh atak u bol'nykh s travmaticheskoi bolezniu golovnoho mozga. Mezhdunar. nevrol. zhurn. 2007; 5: 111–6. [in Russian]

23. Давыдов А.Т., Литвинцев С.В., Бутко Д.Ю. и др. Опыт диагностики и лечения тревожного расстройства в постинсультном периоде у больных, перенесших ишемический инсульт. РМЖ (Человек и лекарство). 2008; 16 (5): 266–70. / Davydov A.T., Litvintsev S.V., Butko D.Iu. i dr. Opyt diagnostiki i lecheniia trevozhnogo rasstroistva v postinsul'tnom periode u bol'nykh, perenesshikh ishemicheskii insul't. RMZh (Chelovek i lekarstvo). 2008; 16 (5): 266–70. [in Russian]

24. Иванов С.В. Тревожные расстройства в общей медицине (клиника, фармакотерапия). Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (4): 37–42. / Ivanov S.V. Anxiety disorders in general practice (clinic presentations, pharmacotherapy). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2013; 15 (4): 37–42 [in Russian]

25. Иванов С.В. Афобазол в терапии тревожных расстройств в общей медицине. Эффект. фармакотерапия. 2010; 16: 12–5. / Ivanov S.V. Afobazol v terapii trevozhnykh rasstroistv v obshchei meditsine. Effekt. farmakoterapiia. 2010; 16: 12–5. [in Russian]
26. Калинина С.Ю., Жулина Н.И., Белова А.Н., Суворов А.В. Влияние анксиолитика афобазола на эффективность лечения гипертонической болезни у пожилых женщин. Обозрение психиатрии и мед. психологии. 2009; 4: 37–41. / Kalinina S.Iu., Zhulina N.I., Belova A.N., Suvorov A.V. Vliianie anksiolitika afobazola na effektivnost' lecheniia gipertonicheskoi bolezni u pozhilykh zhenshchin. Obozrenie psikhiatrii i med. psikhologii. 2009; 4: 37–41. [in Russian]
27. Кожина Т.А., Гофман А.Г., Варфоломеева Ю.Е., Шевелева О.С. Купирование алкогольного абстинентного синдрома. Наркология. 2007; 6 (7): 34–9. / Kozhinova T.A., Gofman A.G., Varfolomeeva Iu.E., Sheveleva O.S. Kupirovanie alkogol'nogo abstinentsnogo sindroma. Narkologiya. 2007; 6 (7): 34–9. [in Russian]
28. Колюцкая Е.В. Терапия соматизированной тревоги: опыт применения препарата Афобазол (обзор литературы). Психические расстройства в общей медицине. 2013; 2: 22–5. / Koliutskaya E.V. Terapiia somatizirovannoi trevogi: opyt primeneniia preparata Afobazol (obzor literatury). Mental Disorders in General Medicine. 2013; 2: 22–5. [in Russian]
29. Константинопольский М.А., Чернякова И.В. Афобазол снижает выраженность синдрома отмены морфина в эксперименте. Эксперим. и клин. фармакология. 2011; 74 (10): 12–6. [in Russian]
30. Краснов В.Н., Вельтищев Д.Ю., Немцов А.В., Ивушкин А.А. Новые подходы к лечению стрессовых и тревожных расстройств: результаты многоцентрового исследования эффективности афобазола в психиатрической практике. Психиатрия и психофармакотерапия. 2007; 9 (4): 16–20. / Krasnov V.N., Veltishchev D.Yu., Nemtsov A.V., Ivushkin A.A. Novye podkhody k lecheniiu stressovykh i trevozhnykh rasstroistv: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniia effektivnosti afobazola v psikhiatricheskoi praktike. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2007; 9 (4): 16–20. [in Russian]
31. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Колик Л.Г. и др. О возможности афобазола для лечения алкогольной кардиомиопатии и профилактики сопутствующей ей осложнений. Молекулярн. медицина. 2015; 4: 35–42. / Kryzhanovskii S.A., Tsorin I.B., Kolik L.G. i dr. O vozmozhnosti afobazola dlia lecheniia alkogol'noi kardiomiopatii i profilaktiki soputstvuiushchei ei oslozhnenii. Molekuliarn. meditsina. 2015; 4: 35–42. [in Russian]
32. Кузнецова С.М. Применение Афобазола в системе реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. Новости медицины и фармации. 2008; 20: 18–20. / Kuznetsova S.M. Primenenie Afobazola v sisteme reabilitatsii bol'nykh pozhilogo vozrasta, perenessikh ishemicheskii insul't. Novosti meditsiny i farmatsii. 2008; 20: 18–20. [in Russian]
33. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. СПб., 2012. / Mazo G.E., Neznanov N.G. Terapevticheski rezistentnye depressii. SPb., 2012. [in Russian]

34. Маркин С.П. Тревожные расстройства при болях в спине. Справочник поликлинического врача. 2011; 6: 4–8. / Markin S.P. Trevozhnye rasstroistva pri boliakh v spine. Handbook for Practitioners Doctors. 2011; 6: 4–8. [in Russian]
35. Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Препарат «Афобазол» в лечении невротических и соматизированных расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией. Врач. 2006; (14): 19–22. / Medvedev V.E., Trosnova A.P., Dobvol'skii A.V. Preparat «Afobazol» v lechenii nevroticheskikh i somatizirovannykh rasstroistv u bol'nykh s serdechno-sosudistoi patologiei. Vrach. 2006; (14): 19–22. [in Russian]
36. Мелкумян Д.С. Экспериментальное исследование нейропротекторных свойств афобазола. Дис. ... канд. биол. наук. М., 2006. / Melkumian D.S. Eksperimental'noe issledovanie neiroprotekturnykh svoistv afobazola. Dis. ... kand. biol. nauk. M., 2006. [in Russian]
37. Милкина С.Е., Степаненко О.Б., Грушевская Л.Н. и др. Анализ и стандартизация нового отечественного анксиолитического средства афобазол. Хим.-фармацевт. журн. 2006; 40 (7): 55–6. / Milkina S.E., Stepanenko O.B., Grushevskaya L.N. i dr. Analiz i standartizatsiia novogo otechestvennogo anksioliticheskogo sredstva afobazol. Khim.-farmatsevt. zhurn. 2006; 40 (7): 55–6. [in Russian]
38. Минаков Э.В., Кудашова Е.А. Афобазол и Пиразидол в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами. Рос. кардиол. журн. 2009; 6 (80): 45–8. / Minakov E.V., Kudashova E.A. Afobazol i Pirazidol v kompleksnom lechenii patsientov s ishemicheskoi bolezniyu serdtsa i komorbidnymi trevozhno-depressivnymi rasstroistvami. Ros. kardiolog. zhurn. 2009; 6 (80): 45–8. [in Russian]
39. Мирзоян Р.С., Хайлов Н.А., Ганьшина Т.С. Цереброваскулярные эффекты афобазола при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Эксперим. и клин. фармакология. 2010; 73 (5): 2–7. / Mirzoian R.S., Khailov N.A., Gan'shina T.S. Tserebrovaskuliarnye efekty afobazola pri sochetannoi sosudistoi patologii mozga i serdtsa. Eksperim. i klin. farmakologiya. 2010; 73 (5): 2–7. [in Russian]
40. Надеждин А.В., Тетенова Е.Ю. Зависимость от никотина: диагностика и лечение. Медицина. 2016; 4 (3): 164–89. / Nadezhdin A.V., Tetenova E.Yu. Zavisimost' ot nikotina: diagnostika i lechenie. Meditsina. 2016; 4 (3): 164–89. [in Russian]
41. Напреенко А.К., Марута Н.А., Петрина Н.Ю. Терапевтическая эффективность и переносимость нового небензодиазепинового анксиолитика Афобазол при лечении непсихотических психических и психосоматических расстройств, сопровождающихся тревогой. Психические расстройства в общей медицине. 2013; 3: 47–52. / Napreenko A.K., Maruta N.A., Petrina N.Yu. Therapeutic efficiency and tolerability of new non-benzodiazepin anxiolytic Afobazol (fabomotizole) for anxiety and adjustment disorders co-morbid with psychosomatic disorders. Mental Disorders in General Medicine. 2013; 3: 47–52. [in Russian]
42. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном

тревожном расстройстве. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (4): 8–13. / Neznamov G.G., Siuniakov S.A., Chumakov D.V. i dr. Novyi anksiolitik afobazol: rezul'taty sravnitel'nogo klinicheskogo issledovaniia s diazepamom pri generalizovannom trevozhnom rasstroistve. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2006; 8 (4): 8–13. [in Russian]

43. Петрова Н.Н., Егоров А.Ю., Шебалина В.В., Фимушкин А.Н. Эффективность афобазола в терапии аффективных нарушений в период становления ремиссии опиоидной наркомании. Психическое здоровье. 2009; 7 (4): 25–30. / Petrova N.N., Egorov A.Iu., Shebalina V.V., Fimushkin A.N. Effektivnost' afobazola v terapii affektivnykh narushenii v period stanovleniia remissii opioidnoi narkomanii. Psikhicheskoe zdorov'e. 2009; 7 (4): 25–30. [in Russian]

44. Разумная Ф.Г., Камилов Ф.Х., Капулер О.М., Муфазалова Н.А. К фармакологии афобазола. Фундам. исследования. 2014; 7–4: 848–55. / Razumnaia F.G., Kamilov F.Kh., Kapuler O.M., Mufazalova N.A. K farmakologii afobazola. Fundam. issledovaniia. 2014; 7–4: 848–55. [in Russian]

45. Сединина Н.С. Применение препарата Афобазол при лечении участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Психические расстройства в общей медицине. 2010; 1: 37–8. / Sedinina N.S. Primenenie preparata Afobazol pri lechenii uchastnikov likvidatsii posledstviia avarii na Chernobyl'skoi atomnoi elektrostantsii. Mental Disorders in General Medicine. 2010; 1: 37–8. [in Russian]

46. Сергеев В.А., Тютикова А.Н. Психофармакологическая коррекция психосоматических реакций при туберкулезе (опыт использования препарата Афобазол в комплексной терапии и реабилитации больных с впервые выявленным туберкулезом легких). Психические расстройства в общей медицине. 2009; 2: 47–9. / Sergeev V.A., Tiutikova A.N. Psikhofarmakologicheskaiia korrektsiia psikhosomaticheskikh reaktsii pri tuberkuleze (opyt ispol'zovaniia preparata Afobazol v kompleksnoi terapii i reabilitatsii bol'nykh s vperve vyivlennym tuberkulezom legkikh). Mental Disorders in General Medicine. 2009; 2: 47–9. [in Russian]

47. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторный механизм действия Афобазола. Эксперим. и клин. фармакология. 2009; 72 (1): 3–11. / Seredenin S.B., Voronin M.V. Neiretseptornyi mekhanizm deistviia Afobazola. Eksperim. i klin. farmakologiiia. 2009; 72 (1): 3–11. [in Russian]

48. Середенин С.Б., Гарибова Т.А., Кузнецова А.Л. и др. Афобазол снижает двигательные расстройства, вызванные галоперидолом. Эксперим. и клин. фармакология. 2009; 72 (1): 15–8. / Seredenin S.B., Garibova T.A., Kuznetsova A.L. i dr. Afobazol snizhaet dvigatel'nye rasstroistva, vyzvannye galoperidolom. Eksperim. i klin. farmakologiiia. 2009; 72 (1): 15–8. [in Russian]

49. Середенин С.Б., Мелкумян Д.С., Вальдман Е.А. и др. Влияние афобазола на содержание BDNF в структурах мозга инбредных мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции. Эксперим. и клин. фармакология. 2006; 69 (3): 3–6. / Seredenin S.B., Melkumian D.S., Val'dman E.A. i dr. Vliianie afobazola na sodержanie BDNF v strukturakh mozga inbrednykh myshei s razlichnym fenotipom emotsional'no-stressovoi reaktsii. Eksperim. i klin. farmakologiiia. 2006; 69 (3): 3–6. [in Russian]

50. Середенин С.Б., Молодавкин Г.М., Воронин М.В., Воронина Т.А. Антидепрессивное действие афобазола в тестах Porsolt и Nomura. Эксперим. и клин. фармакология. 2009; 72 (1): 19–21. [in Russian]
51. Середенин С.Б., Поварова О.В., Медведев О.С. и др. Доказательство нейропротекторных свойств афобазола на экспериментальной модели фокальной ишемии головного мозга. Эксперим. и клин. фармакология. 2006; 69 (4): 3–5. / Seredenin S.B., Povarova O.V., Medvedev O.S. i dr. Dokazatel'stvo neuroprotektornykh svoistv afobazola na eksperimental'noi modeli fokal'noi ishemii golovnogo mozga. Eksperim. i klin. farmakologiya. 2006; 69 (4): 3–5. [in Russian]
52. Середенин С.Б., Цорин И.Б., Вититнова М.Б. и др. К механизму противоишемического действия препарата «Афобазол». Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2013; 155 (6): 723–7. / Seredenin S.B., Tsorin I.B., Vititnova M.B. i dr. K mekhanizmu protivoshemicheskogo deistviia preparata «Afobazol». Biul. eksperim. biologii i meditsiny. 2013; 155 (6): 723–7. [in Russian]
53. Середенин С.Б. Фармакологические проблемы анксиоселективности. 3-я международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». Суздаль, 2001; с. 133. / Seredenin S.B. Farmakologicheskie problemy anksioselektivnosti. 3-ia mezhdunarodnaia konferentsiia «Biologicheskie osnovy individual'noi chuvstvitel'nosti k psikhotropnym sredstvam». Suzdal', 2001; s. 133. [in Russian]
54. Силкина И.В., Александрин В.В., Ганьшина Т.С. и др. Усиление кровоснабжения ишемизированного мозга под влиянием афобазола. Эксперим. и клин. фармакология. 2004; 67 (5): 9–12. / Silkina I.V., Aleksandrin V.V., Gan'shina T.S. i dr. Usilenie krovosnabzheniia ishemizirovannogo mozga pod vliianiem afobazola. Eksperim. i klin. farmakologiya. 2004; 67 (5): 9–12. [in Russian]
55. Силкина И.В., Ганьшина Т.С., Середенин С.Б., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного и нейропротекторного эффектов афобазола и пикамилона. Эксперим. и клин. фармакология. 2005; 68 (1): 20–4. / Silkina I.V., Gan'shina T.S., Seredenin S.B., Mirzoian R.S. GAMK-ergicheskii mekhanizm tserebrovaskuliarnogo i neuroprotektornogo effektivov afobazola i pikamilona. Eksperim. i klin. farmakologiya. 2005; 68 (1): 20–4. [in Russian]
56. Смулевич А.Б., Андриященко А.В., Романов Д.В. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование эффективности и переносимости селективного анксиолитика Афобазола и оксазепам у пациентов с генерализованным тревожным расстройством и расстройством адаптации. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016; 18 (2): 4–10. / Smulevich A.B., Andryushchenko A.V., Romanov D.V. A prospective randomized study comparing and tolerability of selective anxiolytic Afobazol and oxazepam in patients with generalized anxiety disorder and adjustment disorder. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2016; 18 (2): 4–10. [in Russian]
57. Сюняков Т.С., Незнамов Г.Г. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования. Терапевт. арх. 2016; 88 (8): 73–86. / Siuniakov TS, Neznamov GG.

Otsenka terapevticheskoi effektivnosti i bezopasnosti selektivnogo anksiolitika afobazola pri generalizovannom trevozhnom rasstroistve i rasstroistvakh adaptatsii: rezul'taty mnogotsentrovogo randomizirovannogo sravnitel'nogo s diazepamom issledovaniia. *Terapevt. arkh.* 2016; 88 (8): 73–86. [in Russian]

58. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Незнамов Г.Г. Терапевтическая «ниша» Афобазола в психиатрической практике: обоснование. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2015; 17 (3): 39–48. / Syunyakov T.S., Syunyakov S.A., Neznamov G.G. Afobazole therapeutic niche: the reasoning. *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2015; 17 (3): 39–48. [in Russian]

59. Тетерин Д. Применение афобазола в лечении локальных гиперкинезов. *Врач.* 2011; 9: 54–8. / Teterin D. Primenenie afobazola v lechenii lokal'nykh giperkinezov. *Vrach.* 2011; 9: 54–8. [in Russian]

60. Тимофеева А.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В. Влияние комплексной терапии с афобазолом на показатели дерматологического, психофизиологического и иммунного статуса у больных хронической экземой. *Успехи соврем. естествознания.* 2014; 11–12: 29–33. / Timofeeva A.N., Bobyntsev I.I., Silina L.V. Vliianie kompleksnoi terapii s afobazolom na pokazateli dermatologicheskogo, psikhofiziologicheskogo i immunnogo statusa u bol'nykh khronicheskoi ekzemoi. *Uspekhi sovrem. estestvoznaniia.* 2014; 11–12: 29–33. [in Russian]

60. Тимофеева А.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В. Влияние комплексной терапии с афобазолом на показатели дерматологического, психофизиологического и иммунного статуса у больных хронической экземой. *Успехи соврем. естествознания.* 2014; 11–12: 29–33. / Timofeeva A.N., Bobyntsev I.I., Silina L.V. Vliianie kompleksnoi terapii s afobazolom na pokazateli dermatologicheskogo, psikhofiziologicheskogo i immunnogo statusa u bol'nykh khronicheskoi ekzemoi. *Uspekhi sovrem. estestvoznaniia.* 2014; 11–12: 29–33. [in Russian]

61. Тимофеева А.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В. Клиническая эффективность комплексной терапии хронической экземы с применением афобазола. *Курск. научно-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 2010; (2): 138–41. / Timofeeva A.N., Bobyntsev I.I., Silina L.V. Klinicheskaiia effektivnost' kompleksnoi terapii khronicheskoi ekzemy s primenenie afobazola. *Kursk. nauchno-prakt. vestn. "Chelovek i ego zdorov'e".* 2010; (2): 138–41. [in Russian]

62. Фесенко Е.В. Диагностика и лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: СПб ГМУ, 2009. / Fesenko E.V. Diagnostika i lechenie sindroma defitsita vnimaniia i giperaktivnosti u detei. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb.: SPb GMU, 2009.* [in Russian]

63. Чумаков Д.В. Клинико-фармакологическая характеристика селективного анксиолитика афобазола. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. / Chumakov D.V. Kliniko-farmakologicheskaiia kharakteristika selektivnogo anksiolitika afobazola. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2004.* [in Russian]

64. Шоломов И.И., Лутошкина Е.Б., Салина Е.А. Эффективность афобазола при тревожных расстройствах у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2008; 108 (6): 75–7. / Sholomov I.I.,

Lutoshkina E.B., Salina E.A. Effektivnost' afobazola pri trevozhnykh rasstroistvakh u patsientov s khronicheskoi tserebrovaskuliarnoi nedostatochnost'iu. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2008; 108 (6): 75–7. [in Russian]

65. Шредер Е.Д., Шредер О.В., Забродина В.В. и др. Влияние афобазола на нейротоксические и генотоксические эффекты в модели пренатальной алкоголизации крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2014; 157 (4): 492–5. / Shreder E.D., Shreder O.V., Zabrodina V.V. i dr. Vliianie afobazola na neirotoksicheskie i genotoksicheskie efekty v modeli prenatal'noi alkogolizatsii kryss. Biul. eksperim. biologii i meditsiny. 2014; 157 (4): 492–5. [in Russian]

66. Ястребов Д.В., Кошелев В.В. Одномоментная отмена терапии Афобазолом. Психиатрия и психофармакотерапия. 2008; 10 (6): 26–8. / Yastrebov D.V., Koshelev V.V. Odnomomentnaia otmena terapii Afobazolom. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2008; 10 (6): 26–8. [in Russian]

67. Ястребов Д.В., Михайлова О.И., Костычева Е.А. Применение препарата Афобазол при нарушениях сна у больных с тревожными расстройствами. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (5): 32–5. / Yastrebov D.V., Mikhailova O.I., Kostycheva E.A. Afobazol administration in patients with sleep disorders comorbid with anxiety disorders. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2013; 15 (5): 32–5. [in Russian]

68. Ястребова В.В., Ястребов Д.В. Инсомнические нарушения при тревожных расстройствах: клиника и терапия. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 117–23. / Yastrebova V.V., Yastrebov D.V. Sleep disorders in anxiety disorders: clinical aspect and therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 117–23. [in Russian]

69. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C et al. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. Int J Clin Pract 2008; 62 (7): 1063–9.

70. Albayrak Y, Hashimoto K. Beneficial effects of sigma-1 agonist fluvoxamine for tardive dyskinesia and tardive akathisia in patients with schizophrenia: report of three cases. Psychiatry Investig 2013; 10 (4): 417–20.

71. Albayrak Y, Hashimoto K. Beneficial effects of the sigma-1 agonist fluvoxamine for tardive dyskinesia in patients with post-psychotic depressive disorder of schizophrenia: report of 5 cases. Prim Care Companion CNS Disord 2012; 14 (6). pii: PCC.12br01401.

72. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. Sleep Med Rev 2005; 9 (1): 25–39.

73. Baykova VS, Kadnikov IA, Voronin MV et al. Effects of afobazole on the content of neurotransmitter amino acids in the striatum in global transient ischemia. Bull Exp Biol Med 2011; 151 (5): 593–6.

74. Berra B, Rizzo AM. Melatonin: circadian rhythm regulator, chronobiotic, antioxidant and beyond. *Clin Dermatol* 2009; 27 (2): 202–9.
75. Bhuiyan MS, Fukunaga K, Tagashira H, Shioda N. Targeting sigma-1 receptor with fluvoxamine ameliorates pressure-overload-induced hypertrophy and dysfunctions. *Exp Opin Ther Targets* 2010; 14 (10): 1009–22.
76. Bhuiyan MS, Fukunaga K. Stimulation of sigma-1 receptor signaling by dehydroepiandrosterone ameliorates pressure overload-induced hypertrophy and dysfunctions in ovariectomized rats. *Exp Opin Ther Targets* 2009; 13 (11): 1253–65.
77. Boyce P, Hopwood M. Manipulating melatonin in managing mood. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013; 128: 16–23.
78. Chen S, Wu K, Knox R. Structure-function studies of DT-diaphorase (NQO1) and NRH: quinone oxidoreductase (NQO2). *Free Rad Biol Med* 2000; 29 (3–4): 276–84.
79. Cuevas J, Behensky A, Deng W, Katnik C. Afobazole modulates neuronal response to ischemia and acidosis via activation of sigma-1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339 (1): 152–60.
80. Gris G, Cobos EJ, Zamanillo D et al. Sigma-1 receptor and inflammatory pain. *Inflamm Res* 2015; 64 (6): 377–81.
81. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25 (3): 193–200.
82. Hiranita T, Hong WC, Kopajtic T et al. Sigma Receptor Effects of N-Substituted Benztropine Analogs: Implications for Antagonism of Cocaine Self Administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2017. pii: jpet.117.241109.
83. Jafferany M, Franca K. Psychodermatology: Basics Concepts. *Acta Derm Venereol* 2016; 96 (217): 35–7.
84. Katnik C, Garcia A, Behensky AA et al. Activation of s1 and s2 receptors by afobazole increases glial cell survival and prevents glial cell activation and nitrosative stress after ischemic stroke. *J Neurochem* 2016; 139 (3): 497–509.
85. Katnik C, Garcia A, Behensky AA et al. Treatment with afobazole at delayed time points following ischemic stroke improves long-term functional and histological outcomes. *Neurobiol Dis* 2014; 62: 354–64.

86. Katz JL, Hiranita T, Hong WC et al. A Role for Sigma Receptors in Stimulant Self-Administration and Addiction. *Handb Exp Pharmacol* 2017. DOI: 10.1007/164_2016_94
87. Konstantinopol'skiĭ MA, Cherniakova IV. Afobazole decreases severity of morphine withdrawal syndrome: experimental evidence. [Article in Russian]. *Eksp Klin Farmakol* 2011; 74 (10): 12–6.
88. Krishnan RR, Davidson J, Miller R. MAO inhibitor therapy in trichotillomania associated with depression: Case report. *J Clin Psychiatry* 1984; 45 (6): 267–8.
89. Matsumoto RR, Nguyen L, Kaushal N et al. Sigma (s) receptors as potential therapeutic targets to mitigate psychostimulant effects. *Adv Pharmacol* 2014; 69: 323–86.
90. Maurice T, Lockhart BP. Neuroprotective and anti-amnesic potentials of sigma (s) receptor ligands. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21 (1): 69–102.
91. Maurice T. Cognitive effects of sigma receptors. In book *Sigma ligands. Chemistry, cell biology and clinical implications*. 2007; p. 237–73.
92. Merlos M, Romero L, Zamanillo D et al. Sigma-1 Receptor and Pain. *Handb Exp Pharmacol* 2017. DOI: 10.1007/164_2017_9
93. Moriguchi S, Shinoda Y, Yamamoto Y et al. Stimulation of the sigma-1 receptor by DHEA enhances synaptic efficacy and neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of olfactory bulbectomized mice. *PLoS One* 2013; 84: e60863.
94. Müller WE, Siebert B, Holoubek G, Gentsch C. Neuropharmacology of the anxiolytic drug oipripramol, a sigma site ligand. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (Suppl. 3).
95. Niitsu T, Shirayama Y, Fujisaki M et al. Fluvoxamine improved cognitive impairments in a patient with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34 (7): 1345–6.
96. Ordacgi L, Mendlowicz MV, Fontenelle LF. Management of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine extended release. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 301–8.
97. Oxenkrug GF, Bachurin SO, Prakhie IV, Zefirov NS. Quinone reductase 2 and antidepressant effect of melatonin derivatives. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1199: 121–4.
98. Paniagua N, Girón R, Goicoechea C et al. Blockade of sigma 1 receptors alleviates sensory signs of diabetic neuropathy in rats. *Eur J Pain* 2017; 21 (1): 61–72.
99. Papp M, Litwa E, Gruca P, Mocaër E. Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety. *Behav Pharmacol* 2006; 17 (1): 9–18.

100. Popper CW. Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9 (3): 605–46, viii.

101. Rahman SA, Kayumov L, Shapiro CM. Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep Med* 2010; 11 (2): 131–6.

102. Remesic M, Hruby VJ, Porreca F et al. Recent Advances in the Realm of Allosteric Modulators for Opioid Receptors for Future Therapeutics. *ACS Chem Neurosci* 2017; 8 (6): 1147–58.

103. Riederer P, Lachenmayer L, Laux G. Clinical applications of MAO-inhibitors. *Curr Med Chem* 2004; 11 (15): 2033–43.

104. Sabino V, Hicks C, Cottone P. Sigma Receptors and Substance Use Disorders. *Adv Exp Med Biol* 2017; 964: 177–99.

105. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 (5): 561–6.

106. Yagasaki Y, Numakawa T, Kumamaru E et al. Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release. *J Biol Chem* 2006; 281 (18): 12941–9.