Циталопрам: применение у пожилых пациентов

   Распространенность депрессивных расстройств у лиц пожилого возраста оценивается в 12–15% [1]. По оценкам Гериатрического психиатрического союза число больных депрессией в этой возрастной группе в США приближается к 6 млн [2].
   При обследовании 1070 произвольно отобранных лиц в возрасте 65 лет и старше, проживающих в Ливерпуле (Англия), обнаружено, что распространенность клинических случаев депрессии составляла 11,3%; еще в 10,7% наблюдений отмечали субсиндромальные расстройства [3]. Большая депрессия у пожилых больных отмечена реже, чем вторичная или малая депрессия. Как сообщается, показатель малой депрессии достигает 50% [1, 4, 5].
   Вероятность раннего рецидива после первого депрессивного эпизода увеличивается с возрастом [6, 7]. Вероятность же полного выздоровление после эпизода большой депрессии в пожилом возрасте снижается, и резидуальные симптомы могут персистировать даже при уменьшении степени их выраженности [8].
   Согласно имеющимся данным, у 40–50% пациентов с болезнью Альцгеймера выявляются признаки пониженного настроения, а у 10–20% – текущие депрессивные расстройства клинической выраженности [9]. Reifler и соавт. [10] обнаружили сопутствующую депрессию примерно у 25% из 103 гериатрических амбулаторных больных с деменцией (по DSM-III). В последующем исследовании Reifler и соавт. [11] установили, что 31% из 131 пациента (средний возраст 77 лет) с деменцией альцгеймеровского типа удовлетворяли критериям DSM-III для большого депрессивного расстройства при первоначальном обследовании. Пожилые больные с определенными соматическими заболеваниями, такими как рак, сосудистое поражение ЦНС и болезнь Паркинсона, обнаруживают большую распространенность большой и малой депрессии, чем остальные лица рассматриваемого возраста [12–14].
   К сожалению, использование антидепрессантов в этой возрастной группе было изучено лишь в нескольких контролируемых клинических исследованиях. В результате в руководства по применению антидепрессантов у пожилых лиц экстраполируются данные, первоначально полученные у больных депрессией юношеского и среднего возраста [16].
   Недостаточно полное выявление, неправильная диагностика и лечение депрессий в пожилом возрасте – скорее правило, чем исключение [2, 17, 18]. Одна из причин этого кроется в том, что депрессия часто маскируется или провоцируется коморбидными соматическими заболеваниями, медикаментозными средствами или алкоголем [1]. Например, депрессию часто "просматривают" у пожилых пациентов с когнитивными расстройствами [1, 2, 10]. Возможно, такие больные просто не могут дать о себе точных анамнестических сведений [18]. У пожилых больных, страдающих депрессией, вероятны затруднения с распознаванием и описанием собственных депрессивных симптомов [19], при этом они могут испытывать страх, что у них диагностируют старческое слабоумие, если они пожалуются на замедленное мышление или ухудшение памяти. В общем они более склонны сообщать о соматических, а не о психических симптомах [17, 18]. Пожилые больные, члены их семьи и даже некоторые врачи могут рассматривать депрессию в качестве нормального проявления процесса старения или нормальной реакции на многочисленные утраты, связываемые со старостью (например, смерть любимых, утрата работы).
   В настоящее время значительно возрастает популярность использования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) при лечении депрессий в пожилом возрасте. Это происходит потому, что этот класс антидепрессантов вызывает меньшее число неблагоприятных, а иногда и опасных побочных эффектов, присущих трициклическим антидепрессантам (ТЦА), среди которых связанные с антихолинергическим действием задержка мочеиспускания, запоры, спутанность сознания, а также кардиотоксичность, ортостатическая гипотензия, потенциальная летальность при передозировке [19]. Среди СИОЗС циталопрам – особенно привлекательный антидепрессант для пожилых пациентов с депрессией. Впервые он был разрешен к применению в Дании в 1989 г. и в настоящее время является одним из наиболее широко используемых антидепрессантов в большинстве европейских стран и США.
   Настоящая публикация представляет собой обзор исследований фармакологического профиля, эффективности, безопасности и переносимости циталопрама, а также нескольких работ, специально посвященных применению этого антидепрессанта у пожилых больных депрессией.

**Фармакодинамические и фармакокинетические особенности**Химическая структура циталопрама, производного бициклического изобензофурана, не имеет аналогов среди других антидепрессантов. Мощный и наиболее селективный из всех имеющихся в настоящее время СИОЗС циталопрам практически не оказывает влияния на обратный захват норадреналина, дофамина и ГАМК, а также на рецепторы других нейромедиаторов. Поскольку основные метаболиты циталопрама обладают такой же селективностью и обнаруживаются в плазме крови в невысоких концентрациях, они практически не влияют на биохимическую активность циталопрама [22, 23, 27, 28].
   Слабый аффинитет циталопрама к другим рецепторам (гистаминовым, ацетилхолиновым, дофаминовым, альфа-адренорецепторам и др.) и ферментативным системам отличает этот препарат от ТЦА и, в несколько меньшей степени, от других СИОЗС [25]. Эта особенность объясняет, почему рассматриваемый антидепрессант практически не вызывает антихолинергических и кардиотоксических побочных эффектов, свойственных ТЦА [23].
   Результаты исследования фармакокинетики циталопрама у 8 здоровых испытуемых в возрасте от 23 до 34 лет демонстрируют, что антидепрессант абсорбируется быстро и почти полностью, независимо от приема пищи. Высокая биодоступность (в среднем 80%) циталопрама свидетельствует о том, что метаболизм первого прохода у препарата ограничен. После перорального приема больными 50 мг антидепрессанта его максимальная концентрация в плазме крови достигалась уже через 2–4 ч. У большинства пациентов при регулярном пероральном приеме препарата его стабильная концентрация в плазме крови устанавливалась в пределах 1–2 нед. Эта концентрация была линейно связана с используемой дозировкой [27, 32]. Такая прямая зависимость уменьшает риск потенциально возможных непропорциональных изменений свойств антидепрессанта, связанных с колебаниями его концентрации, которые в свою очередь могут быть обусловлены ингибированием обратного захвата серотонина или взаимодействием со специфическими ферментами – цитохромами P-450 (ЦТХ) [33].

**Эффективность у пожилых пациентов**Хотя данные об эффективности циталопрама и других СИОЗС при лечении депрессии и других эмоциональных расстройств у молодых пациентов весьма обширны, сведения о клинической активности этих антидепрессантов у пожилых ограничены [34]. В скандинавском исследовании Nyth и Gottfries [35], выполненном в 1990 г., исследователи использовали комбинированную методику (двойную слепую и открытую), чтобы сравнить результаты лечения циталопрамом и плацебо симптомов деменции у пожилых больных. Это исследование не разрабатывалось специально для оценки эффективности СИОЗС при депрессии, но результаты первоначального тестирования пациентов с помощь шкалы оценки депрессии Монтгомери–Асберга (MADRS) показывают, что у большинства из обследованных отмечались симптомы легкой депрессии. Изучалась эффективность лечения 89 больных (средний возраст 77,6 года) болезнью Альцгеймера среднетяжелого течения, старческой деменцией альцгеймеровского типа или сосудистой деменцией. Пациентов с тяжелой деменцией в исследование не включали. Тяжесть психической патологии оценивали с помощью шкалы общего клинического впечатления (CGI), а выраженность симптомов ухудшения или улучшения состояния – посредством Гериатрической оценочной шкалы Gottfries-Brane-Steen (GBS) и MADRS. В целом результаты свидетельствуют о том, что после 4-недельного курса лечения пациентов с болезнью Альцгеймера или старческой деменцией альцгеймеровского типа циталопрам (n=31) оказался значительно эффективнее плацебо (n=45), способствуя редукции пониженного настроения (р<0,01) и других эмоциональных расстройств (эмоциональная тупость, спутанность, раздражительность, тревога, страх-паника, беспокойство). У пациентов с сосудистой деменцией (n=13) значимого улучшения зафиксировано не было.
   В 1992 г. Nyth и соавт. [36] сравнили эффективность циталопрама в дозах 20 и 30 мг в день с плацебо при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с клиническим диагнозом депрессии, возраст которых колебался в пределах от 65 до 91 года. В этом 6-недельном многоцентровом исследовании, выполненном в Скандинавии двойным слепым методом, 98 (74%) из 133 пациентов страдали большой депрессией, а 29 (22%) – еще и деменцией. Улучшение на фоне циталопрама (n=88) было более выраженным, чем в группе сравнения (n=45). Различия по среднему общему баллу шкалы депрессий Гамильтона (HDRS) и степени его редукции было статистически значимым (р<0,05 и р<0,01 соответственно). Доля респондеров (по MADRS) среди лечившихся антидепрессантом и плацебо составляла 53 и 28% соответственно (р<0,05). Согласно оценкам CGI у 60% больных, принимавших циталопрам, состояние улучшилось "очень значительно" или "значительно". Тот же показатель среди больных, принимавших плацебо, составил лишь 24% (р<0,001). Изменения по шкале GBS в подгруппе больных с сопутствующей деменцией свидетельствовали о том, что улучшались также некоторые интеллектуальные и эмоциональные функции, например ориентация во времени, кратковременная память. Уменьшалась также выраженность тревоги и страха-паники.
   На основании обзора этих двух исследований Gottfries и соавт. [37] пришли к заключению, что использование циталопрама может быть полезно при лечении не только депрессий, но иных эмоциональных расстройств.

**Эффективность при постинсультной депрессии**Эффективность и безопасность циталопрама при лечении 66 пациентов с постинсультной депрессией изучали в ходе рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, выполненного двойным слепым методом [38]. Средний возраст 33 обследованных пациентов, получавших циталопрам, составлял 68 лет, получавших плацебо (n=33) – 66 лет. Для включения в исследование был использован общий балл по HDRSЋ13. Значимо большее улучшение (р<0,05) по HDRS было отмечено у пациентов, которые получали циталопрам (от 10 до 40 мг ежедневно). Эффективность оценивали по изменению первоначальной суммы баллов по HDRS [39].
   Побочных эффектов было очень мало, все они отличались легкостью и преходящим характером. Тошноту и рвоту наблюдали чаще в течение 1-й недели лечения в группе принимавших циталопрам (р<0,05). Не наблюдали седативного эффекта или спутанности. Исследователи пришли к заключению, что циталопрам – эффективный препарат для лечения постинсультной депрессии, особенно если депрессивное состояние начинается более чем через 8 нед после инсульта, когда спонтанное выздоровление маловероятно. Терапия циталопрамом легко переносится пациентами.

**Эффективность при эмоциональных и поведенческих осложнениях деменции**Данные ограниченного числа источников свидетельствуют о том, что циталопрам оказывает благоприятное воздействие на такие наблюдающиеся в пожилом возрасте нарушения поведения, как расторможенность, ажитация, враждебность, спутанность, а также тревога. Как обсуждалось ранее в исследовании Nyth и Gottfries [35], циталопрам в значительной мере способствует редукции нарушений поведения у пожилых пациентов со среднетяжелой деменцией. В исследовании Nyth и соавт. [36] также получены данные, свидетельствующие о том, что у пожилых пациентов с деменцией и клинически установленным диагнозом депрессии, лечившихся циталопрамом, отмечена значимая редукция тревоги и страха-паники, документируемая по шкале GBS (р<0,01, парный t-тест).
   Данные открытого 12-месячного исследования, выполненного в Швеции, также свидетельствуют о том, что рассматриваемый антидепрессант эффективен при лечении эмоциональных нарушений, манифестирующих в пожилом возрасте [40]. Эти результаты были получены в ходе обследования 123 пациентов (средний возраст 78 лет), 76% из которых на момент включения в выборку страдали деменцией с такими сопутствующими "эмоциональными симптомами", как пониженное настроение и раздражительность (по GBS). Циталопрам привел к значимому клиническому улучшению у 60% пациентов, включая положительный эффект в отношении депрессии и раздражительности после 1 мес лечения, тревоги и страха-паники – после 3 мес. Циталопрам не оказывал влияния на познавательные функции.
   Эффективность циталопрама при лечении поведенческих осложнений деменции изучали также у 16 стационарных больных в возрасте 60–99 лет (средний возраст 77,6 года) [41]. Пациенты, участвовавшие в этом открытом пилотном исследовании, обнаруживали признаки выраженной ажитации и тяжелые психотические симптомы. Завершили 17-дневный курс терапии 13 больных. Ажитация уменьшилась на 44,7%, а враждебность – на 52,5%.

**Переносимость и безопасность**Степень переносимости циталопрама определялась с помощью интегрированной базы данных, включающей сведения о 3107 пациентах из 24 клинических исследований [42]. Большая часть побочных эффектов, отмеченных в ходе контролируемых клинических испытаний циталопрама, связана с пищеварительной (например, тошнота) или нервной (например, тремор) системой [43]. В ходе 2-й и 3-й фазы исследования антидепрессанта установлено, что из всех побочных эффектов лишь частота возникновения тошноты, сухости во рту, сонливости, дрожи и потливости превышала соответствующие показатели у больных, получавших плацебо. Кроме того, превышение распространенности любых неблагоприятных явлений, наблюдавшихся на фоне приема циталопрама, над частотой тех же событий, связанных с плацебо, ни в одном из случаев не превосходило 10%. Хотя профиль неблагоприятных явлений был аналогичным у пожилых и молодых пациентов, включенных в исследование, их частота была ниже в старшей возрастной группе [33, 44].
   Безопасность и переносимость циталопрама у пожилых больных подтверждена в нескольких меньших по объему исследованиях. В скандинавском исследовании, продолжавшемся 6 нед, приняли участие 149 пациентов. Лишь 37% из тех, кто получил циталопрам, сообщили о неблагоприятных явлениях. Среди тех, кто принимал плацебо, этот показатель составил 25% [37]. В ходе метанализа данных о 325 пациентах (в возрасте от 19 до 94 лет), длительно (от 8 до 296 нед) лечившихся циталопрамом, установлено, что распространенность побочных эффектов (которые были по большей части легкими) составляет лишь 4% или даже ниже. Причем чаще всего отмечены такие побочные эффекты, как повышенная утомляемость, расстройства сна, головная боль и тремор [45]. У большинства пациентов (53%) из рассмотренного ранее исследования вообще не наблюдали каких-либо побочных эффектов [41]. В тех же случаях, когда они были отмечены, степень их выраженности в 69% оценивали как легкую, в 20% – как среднетяжелую и лишь в 11% – как тяжелую. Очень мало пациентов при этом выбыло из исследования из-за непереносимости циталопрама. В другом открытом исследовании циталопрама, продолжавшемся 8 нед, 48,8% из 162 пациентов сообщили об отсутствии побочных эффектов. И только в 24,7% наблюдений отмечены преходящие побочные эффекты [33].
   Как это характерно и для других СИОЗС, любые побочные эффекты, вызванные циталопрамом, чаще наблюдаются в течение первых нескольких недель терапии и редуцируются при продолжении курса лечения [33]. Соответственно, прежде чем прекращать прием антидепрессанта, желательно попробовать уменьшить его дозировку.

**Воздействие на познавательные и психомоторные функции**В исследовании, выполненном двойным слепым, перекрестным методом, сравнивали воздействие циталопрама, амитриптилина и плацебо на психомоторные функции 36 здоровых испытуемых [47]. На основании результатов батареи электроэнцефалографических, психологических, субъективных и клинических тестов исследователи пришли к заключению, что циталопрам практически не оказывает воздействия на познавательные и психомоторные функции, его седативные свойства минимальны, а основные побочные эффекты – тошнота, утрата аппетита и бессонница. Напротив, амитриптилин влиял на психомоторные функции значительно сильнее.
   Представленные данные подтверждаются результатами недавнего исследования, проведенного рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, перекрестным методом. В этой работе сравнивали воздействие циталопрама и трициклического антидепрессанта дотиепина на познавательные и психомоторные функции 14 здоровых добровольцев [48]. Испытуемых оценивали с помощью батареи психометрических тестов перед и после назначения циталопрама (10, 20 или 40 мг 1 раз ежедневно), дотиепина (ежедневно однократно 75 мг) и плацебо. Циталопрам улучшал познавательные функции (что документировалось повышением критического порога теста "мерцания-слияния"), не влиял на психомоторные функции и не оказывал седативного эффекта. Напротив, дотиепин в значительной мере ухудшал результаты большинства психометрических тестов, включая критический порог теста "мерцания-слияния".
   Nyth и соавт. [36] в своем исследовании циталопрама у пожилых пациентов с депрессией обнаружили, что антидепрессант действительно улучшает различные аспекты познавательных функций в подгруппе больных деменцией.

**Безопасность при лечении депрессий у больных сердечно-сосудистой патологией**Наличие депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) влечет за собой дополнительный риск прогрессирования заболевания и смертности. Вплоть до настоящего времени врачи часто не назначают антидепрессантов из-за опасений, связанных с возможной кардиотоксичностью препаратов [39, 49]. Хотя СИОЗС могут ассоциироваться с аритмиями сердца, распространенность неблагоприятных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы очень небольшая – менее чем в 0,0003% случаев [35].
   Ортостатическая гипотензия – один из наиболее значимых побочных эффектов ТЦА. В одном из исследований сравнивали способность циталопрама и кломипрамина вызывать это явление. На фоне приема кломипрамина (n=17) наблюдали значимое снижение систолического артериального давления (АД), которое оставалось стабильным при приеме циталопрама (n=15) [50]. Автор пришел к заключению, что циталопрам может быть полезен при лечении депрессий у пожилых пациентов, особенно страдающих ИБС.
   Эксперты изучили более чем 6500 записей электрокардиограмм (ЭКГ) 1700 пациентов, хранящихся в базе данных [20]. Возраст одной трети этих больных превышал 60 лет, у 277 отмечена предшествующая кардиальная патология, 97 получали на момент обследования или незадолго до этого сопутствующее лечение, включавшее медикаментозные средства, которые сами по себе могли вызывать нарушения ритма сердца. Изучение ЭКГ показало, что циталопрам не приводит к каким-либо значимым изменениям ЭКГ, включая интервал Q–T. Единственное исключение – небольшое и клинически незначимое уменьшение числа сердечных сокращений (на 5–9 ударов в минуту) в начале терапии у небольшого числа больных [20]. Многолетний опыт применения циталопрама подтверждает данные ранних исследований об отсутствии у антидепрессанта кардиотоксичности [33].

**Безопасность при лечении депрессий у пациентов с нарушениями функции печени**Циталопрам не приводит к возникновению патологии печени. В первоначальных клинических исследованиях сообщалось лишь о преходящих и единичных изменениях в лабораторных показателях, а постмаркетинговые наблюдения не обнаружили у рассматриваемого антидепрессанта какой-либо гепатотоксичности [33]. Тем не менее, поскольку циталопрам частично метаболизируется в печени, рекомендуется уменьшить дозу препарата у больных с нарушенными функциями печени.

**Безопасность при передозировке**Самоубийства наблюдаются среди лиц пожилого возраста чаще, чем в любой другой возрастной группе. Причем самая высокая частота суицидов отмечается среди мужчин 85 лет и старше. Доля таких лиц среди всех, покончивших жизнь самоубийством, составляет 23% [14, 19]. Согласно Yesavage [51], проблема настолько серьезна, что можно даже говорить об эпидемии. Поскольку у пациентов с депрессией риск самоубийства значительно повышен, низкая токсичность при передозировке может оказаться важным свойством любого антидепрессанта, особенно того, который назначают пожилым больным. Циталопрам продемонстрировал низкую токсичность в эксперименте на животных, и это свойство подтверждается благоприятным исходом тех случаев, когда несколько пациентов передозировали рассматриваемый антидепрессант. В одном сообщении указывалось, что больной принял 2000 мг циталопрама (доза, в 100 раз превышающая обычную суточную), после чего развилась кома. В дальнейшем, однако, состояние обошлось без каких-либо серьезных последствий. Здесь следует отметить, что разрыв между терапевтической и токсической дозой ТЦА, напротив, очень невелик [33].

**Взаимодействие с другими медикаментозными средствами**Лекарственное взаимодействие – важное свойство антидепрессантов, которое необходимо принимать во внимание при их назначении пожилым больным, так как они зачастую принимают большое число медикаментозных средств одновременно, могут иметь сниженный уровень лекарственного метаболизма в печени и повышенную (в сравнении с молодыми пациентами) чувствительность к психотропным препаратам [53]. В общем циталопрам и сертралин, по всей видимости, являются теми СИОЗС, которые в сравнении с другими антидепрессантами из этой группы менее всего склонны вступать в лекарственные взаимодействия [54]. Хотя список медикаментозных средств, метаболизм которых зависит от ЦТХ 2D6, достаточно велик (включает новые антиаритмики; бета-блокаторы; различные антипсихотики, например галоперидол и тиоридазин; современный антидепрессант венлафаксин; ТЦА – амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин и нортриптилин; СИОЗС – флуоксетин и пароксетин), циталопрам лишь в слабой степени ингибирует указанный фермент [32, 33, 54, 58]. По этой причине, концентрация перечисленных медикаментозных средств в плазме крови лишь незначительно возрастает при их совместном назначении с циталопрамом [33, 59–64].
   В других исследованиях показано, что циталопрам незначительно или вообще не взаимодействует с алкоголем [47]. Циталопрам не следует назначать вместе с любым ОИМАО. Исход умеренной передозировки моклобемида в сочетании с циталопрамом таков, что он убедительно демонстрирует всю возможную фатальность комбинированной терапии ОИМАО с любым серотонинергическим препаратом [52].

**Режим дозирования**Рекомендуемая начальная доза циталопрама – 20 мг ежедневно однократно, независимо от возраста пациента. Учитывая клинический результат лечения и тяжесть депрессии, дозировку у пожилых можно повышать, достигая максимума – 40 мг 1 раз в день [45, 66]. Хотя пожилые больные обычно более чувствительны к психотропным препаратам, в сравнении с молодыми пациентами, высокие дозы антидепрессантов, включая циталопрам, назначаемые на достаточно длительный период времени, необходимы для того, чтобы извлечь максимальную пользу из психофармакотерапии и добиться более высоких шансов на выздоровление [1, 17, 67]. Nyth и соавт. [36], исходя из результатов собственного изучения, пришли к заключению, что эффективная доза циталопрама для лечения депрессий, манифестирующих у пожилых, колеблется в пределах от 20 до 30 мг и в некоторых случаях необходимо назначать 40 мг.
   Ту же самую дозировку циталопрама, которую используют для лечения депрессии в острой фазе, следует назначать и в качестве поддерживающей терапии [17, 68]. Существуют свидетельства того, что поддерживающая терапия в течение 6 мес после разрешения первого эпизода большой депрессии и в течение 12 мес после второго или третьего предотвращает возобновление аффективных расстройств [17].

**Обсуждение**Для лиц пожилого возраста идеальный антидепрессант в дополнение к эффективности должен обладать минимальным числом побочных эффектов, безопасным профилем взаимодействия с другими медикаментозными средствами и алкоголем и приниматься 1 раз в день. Кроме того, желательно, чтобы у этого препарата не было активных метаболитов [51]. Циталопрам удовлетворяет всем указанным критериям. Сильный ингибитор обратного захвата серотонина и наиболее селективный из всех СИОЗС, этот антидепрессант обладает эффективностью, равной ТЦА и другим СИОЗС. Циталопрам также оказывает благоприятное влияние на поведенческие расстройства у пожилых больных, включая ажитацию. Его период полувыведения 33 ч (несколько выше у пожилых), что позволяет назначать антидепрессант 1 раз в день. Метаболиты циталопрама не оказывают влияние на действие самого препарата.
   Побочные эффекты циталопрама обычно легкие и уменьшаются по степени выраженности в течение нескольких недель лечения. Наиболее распространенные побочные эффекты антидепрессанта – тошнота, головная боль, тремор, сухость во рту и нарушения эякуляции. Циталопрам имеет низкий потенциал для взаимодействия с алкоголем, а также с большинством медикаментозных средств, включая бета-блокаторы, нейролептики, литий, ТЦА. В отличие от ТЦА циталопрам не вызывает антихолинергических побочных эффектов, ортостатической гипотензии, сонливости в течение дня, не ассоциируется с кардиотоксичностью, неблагоприятными воздействиями на познавательные и психомоторные функции [37]. При передозировке циталопрам безопасен в широких пределах, но, как и другие СИОЗС, его не следует назначать параллельно с ОИМАО. Конечно, необходимы дополнительные исследования, но все же циталопрам представляется рациональным выбором у пожилых пациентов с депрессией, независимо от того, страдают ли они еще и деменцией.

***Перевод М.Ю.Дробижева***