

Романов Д.В.^{1,2}, Волель Б.А.^{1,2}, Петелин Д.С.^{1,2}¹Кафедра психиатрии и психосоматики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²115552, Москва, Каширское шоссе, 34

Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина)

В обзоре представлена информация о перспективах использования антидепрессанта агомелатина в неврологической практике. Агомелатин обладает уникальным рецепторным профилем, являясь агонистом мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типов, а также антагонистом серотониновых рецепторов подтипа 2C. Благодаря этому препарат, помимо антидепрессивного действия, оказывает ряд других эффектов, в том числе противоболевой, противоапатический, противоастенический, прокогнитивный, противотревожный и нормализующий сон, которые имеют большое значение при лечении неврологических заболеваний. Представлены клинические и экспериментальные данные, доказывающие высокую эффективность и безопасность агомелатина при курации больных с постинсультными депрессиями, болезнями Паркинсона, Альцгеймера, Пика, Гентингтона, синдромом хронической усталости и болевыми синдромами.

Ключевые слова: агомелатин (вальдоксан); депрессия; тревога; боль; когнитивные нарушения; инсомния; астения; апатия; неврология.

Контакты: Беатриса Альбертовна Волель; beatrice.volel@gmail.com

Для ссылки: Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):101–110.

Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine

Romanov D.V.^{1,2}, Volel B.A.^{1,2}, Petelin D.S.^{1,2}¹Department of Psychiatry and Psychosomatics, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Mental Health Research Center, Moscow, Russia¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

This review provides information on prospects for using the antidepressant agomelatine in neurological practice. The drug has a unique receptor profile, being a melatonin receptor type 1 and 2 agonist and a serotonin receptor subtype 2C antagonist. Due to this and in addition to antidepressant action, the drug has a number of other effects, such as analgesic, anti-apathetic, anti-asthenic, procognitive, anxiolytic, and sleep-normalizing ones, which are of great importance in the treatment of neurological diseases. There are clinical and experimental data that prove the high efficiency and safety of agomelatine in the follow-up of patients with post-stroke depression, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Pick's disease, Huntington's disease, chronic fatigue syndrome, and pain syndromes.

Keywords: agomelatine (valdoxan); depression; anxiety; pain; cognitive impairment; insomnia; asthenia; apathy; neurology.

Contact: Beatrice Albertovna Volel; beatrice.volel@gmail.com

For reference: Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):101–110.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110

Депрессия при неврологических расстройствах является значимой биомедицинской проблемой, что связано с ее высокой распространенностью, негативным влиянием на качество жизни и прогноз неврологического заболевания [1–5]. Частота депрессии при разных неврологических заболеваниях стабильно превышает 10%, достигая максимума при инсульте (30%), болевых синдромах (36% при боли в спине, 42% при головной боли напряжения) и генетически обусловленных неврологических болезнях (Гентингтона — 30%, Вильсона—Коновалова до 60%) [1, 3, 6, 7].

При этом показано, что наличие коморбидной депрессии приводит к утяжелению ряда неврологических заболеваний в результате снижения активности и мотивации пациентов, при этом играют роль и неустановленные ней-

робиологические механизмы [6]. В частности, сопутствующая депрессия при болезни Паркинсона (БП) способствует ускорению когнитивного снижения [8], при цереброваскулярной болезни — повышению риска инсульта в 2–3 раза [9, 10], при деменции альцгеймеровского типа — существенному увеличению риска смерти [11].

Депрессия и хронические болевые синдромы, наблюдающиеся в неврологической практике (головная боль напряжения, фибромиалгия, боль в спине), также патогенетически связаны и оказывают взаимное негативное влияние. Общими звеньями патогенеза этих состояний являются: нарушение нейрональной пластичности в ЦНС, дефицит экспрессии трофических факторов (в первую очередь мозгового нейротрофического фактора, BDNF), изменение нор-

мального ветвления нейронов, нейровоспаление [12]. Поэтому депрессия значительно ухудшает течение болевых расстройств и приводит к ослаблению ответа на терапию, нарушению повседневного функционирования, большему риску инвалидизации и меньшей приверженности реабилитационным мероприятиям, а само наличие хронической боли выступает в качестве достоверного фактора риска развития гипотимии [13–15].

Кроме того, при БП, болезни Гентингтона, рассеянном склерозе, опухоли лобных долей депрессия может быть первым, продромальным симптомом. Так, при паркинсонизме аффективные расстройства в 12% случаев предшествуют манифестации двигательных проявлений [16].

Депрессия, коморбидная различным формам неврологической патологии, имеет клинические особенности [17]. Так, при сосудистой депрессии важнейшее место в клинической картине занимают ангедония и анергия со снижением или утратой интереса к профессиональной деятельности и бытовым делам, а также когнитивные нарушения с преобладанием замедления психической деятельности (брадифрения) и инертностью психических процессов [18]. Также зачастую отмечаются многочисленные соматоформные и ипохондрические симптомы — боль, головокружение, шум в ушах и т. д. [19].

При постинсультной депрессии наблюдаются симптомы как зависящие, так и не зависящие от локализации поражения. Вне связи с локализацией поражения возникают выраженные утомляемость, слабость, гиперестезия к звукам, нарушения концентрации внимания, эмоциональная лабильность и ипохондрическая тревога [20]. В свою очередь, с локализацией инсульта связан полиморфизм клинических проявлений постинсультной депрессии. При поражении левого полушария ведущим проявлением депрессии у большинства больных (89,7%) является тревожно-апатический аффект. Чаще, чем при других локализациях инсульта, наблюдаются утрата интереса и способности получать удовольствие, идеи виновности, сниженная самооценка, поздняя инсомния, плохой аппетит. При правополушарной локализации процесса ведущим аффектом выступают тревога и тоска. Тревожный аффект сочетается с фобическими симптомами: превалируют страх повторного инсульта, беспокойство за будущее свое и близких людей. В части случаев имеют место сверхценные идеи в отношении к болезни. Чаще, чем при других локализациях инсульта, депрессивные расстройства сочетаются с идеаторными ипохондрическими образованиями, адинамией и анергией, отмечается снижение мотивации к выздоровлению. При поражении ствола головного мозга характерна депрессия с тревожными симптомами (89%) и когнитивными ипохондрическими образованиями (16,4%), патологическими телесными сенсациями.

После черепно-мозговой травмы (ЧМТ) наиболее часто отмечается дисфорическая депрессия с преобладанием тоскливо-злобного аффекта, недовольства окружающими, плаксивости, быстрой истощаемости и нарушений сна по типу трудностей засыпания [17].

При БП наблюдается образование общих симптомов депрессии и неврологического заболевания. В первую очередь это апатия, нарушения сна, моторная и идеаторная заторможенность [8].

Депрессия при рассеянном склерозе обычно носит эндоформный характер с выявлением патологического чувст-

ва вины, депрессивного суточного ритма, агитации. По мере прогрессирования заболевания в структуре депрессии все большее место занимает астения. Наблюдается повышенный суицидальный риск [5].

При болезни Гентингтона чаще всего отмечается депрессия тоскливо-дисфорической структуры, усложняющаяся за счет типичных для неврологической патологии симптомов — раздражительности, расторможенности, возбудимости, расстройств влечения. Наиболее типична депрессия для начального этапа заболевания, в дальнейшем она сменяется нарастающей эйфорией и безразличием [21].

Значительное негативное влияние депрессии не только на качество жизни, но и на течение неврологической патологии, а также разнообразие ее клинических проявлений определяют необходимость и важность своевременного распознавания и лечения аффективных расстройств в неврологии. Так, A.J. Carson и соавт. [22] показали, что у амбулаторных пациентов с неврологическими заболеваниями успешное лечение депрессии приводило к существенному улучшению состояния по всем доменам шкалы SF-36: «общее здоровье», «физическое функционирование», «физическое ролевое функционирование», «боль», «социальное функционирование», «вitalность», «психическое здоровье» и «эмоциональное ролевое функционирование».

В настоящее время при непсихотических формах депрессии в качестве основного используется комбинированный подход, включающий психофармакотерапию и психотерапию [23, 24]. В настоящей статье будет рассмотрена только психофармакотерапия.

При депрессии используются в той или иной степени все классы психотропных препаратов (антипсихотики, нормотимики, транквилизаторы, ноотропы), но терапией первой линии считаются антидепрессанты, которые предпочтительно назначать в виде монотерапии [25]. Дифференцированный подбор антидепрессанта для лечения депрессии при неврологических заболеваниях представляет собой непростую, однако решаемую задачу.

В метаанализе A. Price и соавт. [26] обобщены результаты лечения депрессии при различной неврологической патологии (инсульт, БП, рассеянный склероз и пр.) антидепрессантами, преимущественно трициклическими (ТЦА) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Терапия этими препаратами продемонстрировала высокую эффективность: антидепрессанты достоверно превосходили плацебо в 18 из 20 исследований. Однако авторы подчеркивают, что лечение антидепрессантами сопряжено с рядом проблем переносимости. В частности, ТЦА имеют широкий спектр побочных эффектов: ортостатическая гипотензия, запор, сухость во рту, повышение внутриглазного давления, когнитивное снижение с риском формирования спутанности. Особого упоминания заслуживают типичные для ТЦА проаритмическое действие и снижение порога судорожной готовности, ограничивающие их применение у пожилых пациентов и больных эпилепсией.

Препараты из группы СИОЗС и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), несмотря на декларируемую высокую безопасность, также характеризуются повышенным риском серьезных побочных эффектов. По данным метаанализа J.C. Jakobsen и соавт. [27], прием СИОЗС и СИОЗСиН достоверно повышает частоту таких неблагоприятных сердеч-

но-сосудистых событий, как фатальные аритмии, внезапная сердечная смерть и др.¹ (отношение рисков, ОР 1,37; 95% доверительный интервал, ДИ 1,08–1,75; $p=0,009$). При этом противопоказаниями к терапии СИОЗС в неврологической практике служат только острый период после геморрагического инсульта или ЧМТ². Кроме того, есть данные, что в пожилом возрасте прием СИОЗСиН (в первую очередь венлафаксина) повышает риск возникновения синкопальных состояний за счет незначительного прямого влияния на натриевые каналы [28].

Кроме того, у ряда пациентов препараты из группы СИОЗС и СИОЗСиН могут вызывать хотя и неопасные, но субъективно неприятные побочные эффекты, например гастроинтестинальные (изжога, тошнота), а также провокации тревоги, особенно на начальном этапе терапии. По данным метаанализа К. Kostev и соавт. [29], выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты отмечались у 10% пациентов, получавших СИОЗС, тревога и нарушения сна – у 8,6%, а субъективно ощущаемые нарушения сердечного ритма – у 4%. Из-за побочных эффектов, терапию СИОЗСиН преждевременно прекращают около 10% пациентов [30].

Необходимо учитывать и то, что при лечении многих пациентов с неврологическими заболеваниями имеет место полипрагмазия. Нередко используется сразу несколько препаратов для лечения основной неврологической и сопутствующей соматической патологии, например кардиологической (имеются в виду в первую очередь больные старших возрастных групп, получающие комбинированную кардиотропную терапию). Это повышает риск взаимодействия различных препаратов на уровне системы цитохромов печени, что демонстрируют следующие клинически значимые данные. Так, флувоксамин является мощным ингибитором 4 цитохромов – 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, что в результате снижения метаболизма может привести к повышению в крови концентрации (вплоть до токсической) таких препаратов, как бета-блокаторы, теofilлин, нестероидные противовоспалительные препараты, местные анестетики, противоэпилептические препараты, снотворные из группы бензодиазепины и Z-снотворные, антибиотики из группы макролидов и варфарин. Антидепрессант пароксетин за счет ингибирования цитохрома 2D6 способствует повышению в крови уровня многих противоаритмических препаратов, бета-блокаторов и опиатов [31]. Соответственно, актуальным для неврологической практики представляется поиск антидепрессантов, лишенных указанных недостатков и безопасных для соответствующего контингента больных.

Помимо лечения собственно депрессии, пациенты могут нуждаться в психофармакотерапии ряда других синдромов – мишенной депрессии, сопутствующей неврологическим заболеваниям: инсомнии, боли, астении, апатии и т. д. Поэтому в неврологической практике существует отчетливая потребность в препарате, который одновременно с антидепрессивным оказывал бы противоболевое, противостеническое, прокогнитивное действие и обладал прием-

лемым профилем переносимости. Этим требованиям в значительной мере отвечает антидепрессант агомелатин³.

Далее будут рассмотрены данные о фундаментальных механизмах действия агомелатина, а также о его эффективности и безопасности при различных неврологических заболеваниях.

Механизм действия

Агомелатин является атипичным антидепрессантом, механизм действия которого в значительной степени отличается от такового большинства антидепрессантов, связанного с повышением уровня нейромедиаторов в синаптической щели⁴. Терапевтический эффект агомелатина определяется агонизмом в отношении рецепторов мелатонина 1-го и 2-го типа (MT1/MT2) и антагонизмом в отношении рецепторов серотонина 2-го типа, подтипа С (5-HT2C) и, в меньшей степени подтипа В (5-HT2B) [33]. Селективное действие на указанные рецепторы обеспечивает ряд существенных преимуществ агомелатина. Антидепрессивный эффект мелатонинергических соединений реализуется преимущественно за счет действия на MT1/MT2-рецепторы, расположенные в двух структурах головного мозга – в супрахиазматических ядрах гипоталамуса и гиппокампе [34]. Активация MT1/MT2-рецепторов в супрахиазматических ядрах приводит к улучшению ночного сна и коррекции циркадного ритма, нарушения которого, по современным данным, выявляются у большинства пациентов с депрессией.

Стимуляция рецепторов мелатонина в гиппокампе приводит к повышению продукции мозгового нейротрофического фактора (BDNF), что приводит к улучшению процесса нейрогенеза как в самом гиппокампе, так и в лобных долях головного мозга [35]. В настоящее время улучшение нейрогенеза считается одним из важных механизмов антидепрессивного действия большинства препаратов, нормализующих настроение, что верно и в отношении агомелатина [36].

Стимуляция нейрогенеза вызывает не только антидепрессивный, но и прокогнитивный эффект, в первую очередь это касается пространственной памяти и способности ориентироваться в пространстве [37].

Мелатонин и агонисты мелатониновых рецепторов оказывают протективное действие в отношении деменции, главным образом альцгеймеровского типа, за счет нарушения агрегации амилоида [38] и снижения гиперфосфорилирования тау-белков [39]. При развернутой деменции отмечаются уменьшение плотности рецепторов мелатонина и гибель клеток супрахиазматических ядер гипоталамуса, продуцирующих мелатонин. В связи с этим мелатонинергические препараты могут быть предпочтительны при депрессии, ассоциированной с деменцией и когнитивным снижением, особенно сопровождающимися нарушениями суточного ритма с известным феноменом ухудшения состояния в ночные часы за счет нарастания возбуждения и явлений спутанности [33]. Существенным преимуществом мелато-

¹Описанные эффекты, вероятно, обусловлены незначительным, но отчетливым влиянием антидепрессантов на сердечную проводимость.

²Данное противопоказание связано с антиагрегантным действием СИОЗС и СИОЗСиН, реализующимся за счет серотониновых рецепторов на поверхности тромбоцитов.

³Вальдоксан® (Сервье).

⁴Отличие механизма действия агомелатина от препаратов из группы СИОЗС особенно отчетливо проявляется в том, что антидепрессивный эффект агомелатина не сопровождается сколько-нибудь значимым влиянием на 5-HT1A-ауторецепторы, десенситизация которых играет главную роль в восстановлении настроения при терапии СИОЗС [32].

нинергических агентов в данном случае является отсутствие свойственной другим препаратам излишней седации и дополнительного снижения когнитивных функций.

Стимуляция МТ2-рецепторов оказывает также заметное анксиолитическое действие [40], механизм которого в настоящее время изучается.

Было показано также, что активация рецепторов мелатонина приводит к высвобождению бета-эндорфинов в периаквадуктальном сером веществе и активации эндогенной опиатной антиноцицептивной системы, что является одним из возможных механизмов противоболевого действия агомелатина, установленного пока лишь на моделях крыс и мышей [41].

Физиологическая роль 5-HT_{2C}-рецепторов состоит в подавлении высвобождения дофамина и норадреналина во фронтальных долях головного мозга посредством активации ингибирующих ГАМКергических нейронов. Блокада этих рецепторов агомелатином вызывает повышение уровня норадреналина и дофамина в лобных долях, с чем связывают не только антидепрессивный, но и антиастенический и противоапатический клинические эффекты препарата без сопутствующего появления/усиления тревоги [42, 43]. Кроме того, длительное повышение уровня норадреналина в лобных долях способствует развитию противоболевого эффекта, механизм которого аналогичен таковому СИОЗС/СИОЗСН, но без воздействия на обратный захват нейротрансмиттеров [44]⁵. Существуют экспериментальные данные об анксиолитическом эффекте блокады 5-HT_{2C}-рецепторов: у мышей с генетическим дефектом этого типа рецепторов отмечался патологически низкий уровень тревоги, а некоторые агонисты оказывали протривожное действие [45].

Блокада 5-HT_{2B}-рецепторов сопровождается также антидепрессивным и противоболевым действием [46]. Последнее наиболее выражено при головной боли (мигрень и головная боль напряжения) [47].

Кроме того, появляются экспериментальные данные о том, что МТ2 и МТ5-HT_{2C}-рецепторы в гиппокампе и коре больших полушарий образуют физические гетеромеры, которые отвечают на стимуляцию агомелатином, однако малочувствительны к действию агентов, изолированно влияющих на МТ2 или 5-HT_{2C} [48]. Стимуляция гетеромеров приводит к описанному выше повышению уровня норадреналина и дофамина в лобных долях.

Таким образом, агомелатин является атипичным антидепрессантом, эффект которого реализуется благодаря синергии между мелатонин-обусловленной нормализацией суточного ритма, стимуляцией нейрогенеза и повышением уровня катехоламинов в лобных долях вследствие блокады рецепторов серотонина [49]. Исходя из данных рецепторного профиля, предполагают, что агомелатин, помимо антидепрессивного, обладает противоболевым, противоапатическим, противоастеническим, прокогнитивным, противотревожным и нормализующим сон эффектами.

Общая антидепрессивная активность

Существующие данные высокого уровня доказательности позволяют с определенностью утверждать, что агоме-

латин хорошо переносится и при этом является эффективным антидепрессантом. Особого внимания заслуживают две недавно опубликованные работы. В 2013 г. Кокрановское общество доказательной медицины представило результаты метаанализа, посвященного оценке эффективности и переносимости агомелатина по сравнению с другими антидепрессантами. В обзор было включено 13 рандомизированных клинических исследований (РКИ), общее число пациентов составило 4495 [50]. Было показано, что агомелатин сопоставим по эффективности со всеми используемыми в настоящее время антидепрессантами как при купировании, так и при долговременной противорецидивной терапии депрессии. При этом его переносимость была значительно лучше, чем венлафаксина, и несколько лучше, чем всех препаратов группы СИОЗС. В частности, значительно реже отмечались такие побочные эффекты, как сонливость в течение дня, тошнота, рвота и побочные эффекты со стороны половой сферы.

Данные об эффективности агомелатина находят подтверждение и в более поздней работе А. Cipriani и соавт. [51], которые сравнивали эффективность 21 антидепрессанта по данным 522 исследований, включавших более 116 тыс. пациентов. Агомелатин лидировал как по эффективности (наряду с амитриптилином, эсциталопрамом, миртазапином, пароксетином, венлафаксином и вортиоксетином), так и по переносимости (наряду с циталопрамом, эсциталопрамом, вортиоксетином, флуоксетином и сертралином). В плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что частота побочных эффектов и связанных с ними отказов от лечения у получавших агомелатин пациентов оказалась меньше, чем у использовавших плацебо (аналогичный эффект обнаружен только у флуоксетина).

Безопасность

Согласно результатам масштабных исследований, побочные эффекты агомелатина отмечаются нечасто, крайне редко имеют выраженный характер и в целом неопасны. В большинстве случаев регистрировались головная боль, тошнота, головокружение, сухость во рту, учащение стула, сонливость и усиление тревоги. Частота этих симптомов не превышала 15% [52].

Особо следует подчеркнуть безопасность агомелатина при передозировке. Показано, что суточный прием 800–1000 мг препарата не приводит к возникновению жизнеугрожающих побочных эффектов [53]. Характерными симптомами передозировки являются загруженность, головокружение и рвота. Наиболее существенным и требующим мониторинга побочным эффектом агомелатина является повышение уровня печеночных ферментов. По данным отчета Европейского медицинского агентства, повышение уровня трансаминаз >3 раз по сравнению с верхней границей нормы отмечалось у 1,39% пациентов, принимавших 50 мг агомелатина в течение 6 мес, у 1,04% пациентов, получавших 25 мг агомелатина, и 0,72% применявших плацебо. Повышение уровня трансаминаз связано с тем, что агомелатин практически полностью метаболизируется в печени, при этом образуются четыре неактивных метаболита. Меха-

⁵Антагонистом 5-HT_{2C}-рецепторов также является флуоксетин, единственный СИОЗС, показавший в плацебоконтролируемых исследованиях способность предотвращать развитие мигрени, что является серьезным аргументом в пользу противоболевых эффектов блокады этого типа рецепторов.

низ гепатотоксичности агомелатина является идиосинкразическим [54].

У пациентов с выраженным снижением почечного клиренса назначение агомелатина приводит к повышению в крови концентрации не самого препарата, а его метаболитов, не обладающих значимой биологической активностью. Поэтому прием агомелатина при почечной недостаточности разрешен под контролем врача. При поражении печени агомелатин противопоказан — даже легкая форма печеночной недостаточности приводит к значительному увеличению концентрации агомелатина в плазме [54]. Тем не менее в масштабном когортном исследовании ($n=4\,966\,825$), в котором использованы материалы французской страховой базы данных SNIRAM, вероятность развития серьезного повреждения печени на фоне терапии агомелатином достоверно не отличалась от таковой при терапии антидепрессантами из группы СИОЗС и была достоверно ниже, чем при терапии мirtазапином [55].

Агомелатин обладает достаточно благоприятным профилем взаимодействия на уровне цитохромов печени. Препарат не оказывает значимого ингибирующего или стимулирующего влияния ни на один из цитохромов человека [52]. Агомелатин интенсивно метаболизируется в печени преимущественно за счет цитохрома 1A2 (около 90%) и в меньшей степени за счет 2C9 (остальные 10%) [56]. Потому нежелательно назначать агомелатин на фоне терапии мощным ингибитором 1A2 флувоксамином или вскоре после ее прекращения. Кроме того, совместное использование агомелатина с другими субстратами 1A2 может привести к замедлению их метаболизма в связи с конкуренцией за фермент. Наибольший интерес из всех субстратов 1A2 представляют амитриптилин, кломипрамин, клозапин и варфарин, накопление которых может быть потенциально жизнеугрожающим.

Агомелатин не оказывает отрицательного влияния на сердечно-сосудистую и эндокринную систему. Его прием не сопряжен с повышением массы тела, уровня глюкозы в сыроворотке крови и изменениями электрокардиограммы.

Агомелатин не снижает порог судорожной готовности и поэтому практически безопасен при эпилепсии, что выгодно отличает его от большинства антидепрессантов [57].

Эффективность и переносимость

В настоящее время опубликованы результаты двух крупных исследований, в которых оценивается терапия агомелатином в смешанных популяциях пациентов с неврологическими заболеваниями — это российские натуралистические мультицентровые программы КАМЕРТОН [58] и РЕЗОНАНС [59]. В обоих исследованиях была убедительно доказана высокая эффективность и переносимость агомелатина.

В исследование КАМЕРТОН было включено 1398 амбулаторных пациентов с неврологической патологией. Для оценки динамики состояния использовались госпитальная шкала тревоги и депрессии, а также шкала общего клинического впечатления. На протяжении 6 нед пациенты получали терапию агомелатином в дозе 25–50 мг на ночь, в первые дни допускался симптоматический прием анксиолитиков с их последующей отменой. Положительный эффект отмечен у 62,4% пациентов, при этом нежелательные реакции (НР) выявлены только у 8,08% пациентов и лишь 0,79% пациен-

тов выбыли из исследования в связи с ними. Также установлена высокая приверженность терапии — 85,5% пациентов выразили желание продолжить терапию после завершения исследования. Влияние агомелатина на сон, боль, когнитивные функции и апатию в данном исследовании не оценивалось.

В исследовании РЕЗОНАНС изучались эффективность и переносимость 6-недельной терапии агомелатином в дозе 25–50 мг на ночь у 277 пациентов в трех группах: 1) с цереброваскулярной патологией; 2) с нейроциркуляторной дистонией; 3) с синдромом хронической боли (головная боль напряжения, боль в спине). Показана высокая эффективность агомелатина в отношении не только депрессии (редукция среднего балла по шкале депрессии Гамильтона за 6 нед с $15,4 \pm 3,8$ до $4,7 \pm 3,2$), но и ряда сопутствующих доменов — качества сна, утомляемости, когнитивного функционирования. В частности, отмечено значимое уменьшение среднего балла по шкале тяжести астении (fatigue severity scale, FSS) с $4,48 \pm 1,15$ до $2,67 \pm 1,55$ ($p < 0,00001$). Высокая эффективность агомелатина при бессоннице в настоящей выборке установлена с помощью лидской шкалы оценки качества сна (Leeds Sleep Questionnaire, LSEQ), при этом наиболее отчетливый эффект зарегистрирован в отношении засыпания. По данным таблиц Шульте, было зафиксировано улучшение умственной работоспособности (динамика результата от $52,0 \pm 20,6$ балла на момент начала терапии до $45,0 \pm 11,7$ балла к окончанию курса лечения; $p < 0,00001$). К ограничениям исследования можно отнести отсутствие данных о противоболевом действии агомелатина.

Постинсультная депрессия

В настоящее время доступно пять небольших исследований, которые посвящены использованию агомелатина при постинсультной депрессии.

В натуралистических исследованиях А.Н. Боголеповой и соавт. [60] ($n=40$) и А.М. Гердт и соавт. ($n=17$) [61] было показано, что терапия агомелатином в течение 3 мес приводит к значительной редукции баллов по шкале депрессии Гамильтона: с 17,8 до 4,4 и с 17,6 до 8,9 соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях), при этом не наблюдалось значимых НР.

Особого упоминания заслуживает проспективное исследование с группой контроля, выполненное Д.Р. Хасановой и соавт. [62]. В этом исследовании пациенты после инсульта независимо от наличия у них депрессии были распределены в группу, получающую агомелатин ($n=49$), и в группу контроля ($n=50$). Установлено, что в основной группе процесс реабилитации и восстановления утраченных функций происходил достоверно быстрее, чем в группе контроля. К концу 26-й недели балл по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) в основной группе был достоверно выше, чем в контрольной ($2,6 \pm 0,4$ против $1,7 \pm 0,4$; $p < 0,05$). Также использование агомелатина имеет протективную силу в отношении постинсультной депрессии: при равных показателях по шкале депрессии Гамильтона на момент начала исследования к 6-му месяцу терапии средний балл в основной группе составлял 10, а в контрольной — 16 ($p < 0,05$).

В работе В.В. Кузнецова [63] у 30 пациентов, получавших агомелатин в течение 2 мес в позднем постинсультном

периоде, отмечены не только уменьшение выраженности депрессии, но и улучшение кровоснабжения, а также гармонизация показателей электроэнцефалограммы. При этом эффективность агомелатина была выше при правосторонней локализации инсульта.

Агомелатин оказывает не только антидепрессивное, но и отчетливое противотревожное действие у пациентов на раннем восстановительном этапе после инсульта. Так, в исследовании А.Н. Артемова и соавт. [64] на протяжении 21 дня сравнивались две группы пациентов после инсульта: группа только стандартной терапии ($n=18$) и группа стандартной терапии в комбинации с агомелатином ($n=22$). Было показано, что у пациентов, получавших агомелатин, редуцировались не только показатели депрессии по шкале Бека (с 25,7 до 15,6 балла) и тревоги по шкале Спилбергера, но и в равной мере показатели личностной (с 53,8 до 40,6 балла) и реактивной (с 49,6 до 36,4 балла) тревоги ($p<0,05$ во всех случаях). Различия в группе контроля были статистически недостоверны.

Депрессии при БП

В литературе представлены четыре исследования с открытым дизайном, посвященные эффективности агомелатина при БП [65–68]. В первом из них описан опыт лечения 3 пациентов [65], в последующих работах наблюдали 18, 20 и 40 пациентов [66–68]. Показано достоверное влияние агомелатина на выраженность депрессии. Так, А. Avila и соавт. [65] отметили уменьшение среднего балла по шкале депрессии Гамильтона с 21,33 до 15,0 за 6 нед терапии и до 12,33 за 24 нед ($p<0,0005$). А.В. Густов и соавт. [67] за 2 мес терапии агомелатином выявили редукцию среднего балла по шкале депрессии Бека с $16,1\pm5,2$ до $9,3\pm3,6$ ($p=0,0002$). В.Л. Голубев и соавт. [68] указали на уменьшение среднего балла по шкале депрессии Гамильтона за 4 нед лечения агомелатином с 12,27 до 8,91 ($p<0,001$). Отметим, что значительные различия среднего балла по шкале Гамильтона в исследованиях А. Avila и соавт. и В.Л. Голубева и соавт. связаны с тем, что в первом случае включали только пациентов с клинически верифицированным диагнозом депрессии, а во втором — осуществляли сплошной набор всех пациентов с БП, у большинства из которых была депрессия легкой степени.

Особенно интересным представляется благоприятное влияние агомелатина на цикл сон — бодрствование при БП. Так, А. Avila и соавт. [65] наблюдали у пациентов не только улучшение качества ночного сна, но и снижение сонливости в течение дня, а также уменьшение выраженности периферических движений конечностями во время сна и сопутствующего числа пробуждений, что было установлено при полисомнографии ($p<0,005$ для каждого параметра). Еще одним важным эффектом длительной терапии агомелатином в этом исследовании было существенное улучшение моторных симптомов БП: редукция среднего балла моторных симптомов по шкале UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale, позволяет оценить тяжесть БП в динамике) с 19,92 до 9,52 ($p<0,0005$). Полученные результаты закономерно связывают с блокадой 5-HT_{2C}-серотониновых рецепторов, приводящей к повышению уровня дофамина и норадреналина в ЦНС.

Апатия при нейродегенеративных заболеваниях

Агомелатин является единственным антидепрессантом, обладающим доказанной активностью в отношении апатии⁶ при тяжелой органической патологии ЦНС [69]. Его противоапатическое действие было установлено в двух исследованиях высокого уровня доказательности — на модели лобно-височной деменции [70] и болезни Альцгеймера (БА) [71].

В работе D. Karaiskos и соавт. [71] было изучено действие агомелатина на апатию у пациентов с БА, которые ранее получали терапию препаратами из группы СИОЗС или СИОЗСиН. После лечения в течение 4 мес не выявлено достоверного изменения выраженности депрессии (по шкале Гамильтона), однако по субшкале апатии нейропсихиатрического опросника апатия значительно уменьшилась — с $25,3\pm5,9$ балла на момент назначения агомелатина до $15,5\pm4,3$ балла на 4-м месяце терапии ($p<0,05$).

В двойном слепом рандомизированном исследовании I. Callegari и соавт. [70] сравнивалось противоапатическое действие агомелатина в дозе 50 мг и мелатонина в дозе 10 мг на модели фронтотемпоральной деменции. После 9 нед лечения агомелатином было достигнуто значительное уменьшение выраженности апатии по шкале AES-C (Apathy Evaluation Scale) — с $50,6\pm2,4$ до $42,7\pm2,4$ ($p=0,006$), в то время как терапия мелатонином не оказывала достоверного влияния на апатию. Использование мелатонина в качестве препарата сравнения позволяет сделать выводы о механизме противоапатического действия агомелатина. По мнению авторов, он связан с описанным выше повышением уровня норадреналина и дофамина в лобных долях за счет антагонизма к 5-HT_{2C}-рецепторам.

Астения/синдром хронической усталости

Противоастеническое действие на модели синдрома хронической усталости показано в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании M. Pardini и соавт. [72]. Авторы сравнивали действие агомелатина (25 мг) и мелатонина (10 мг) у 62 пациентов с синдромом хронической усталости, получавших лечение на протяжении 12 нед. Агомелатин в противоположность мелатонину продемонстрировал выраженный эффект в отношении как субъективного восприятия усталости, так и качества жизни. Полученные результаты позволяют предположить, что противоастеническое действие агомелатина также связано с антагонизмом к 5-HT_{2C}-рецепторам.

Нарушения цикла сон — бодрствование

Данные о значительном улучшении ночного сна под влиянием агомелатина представлены в большинстве работ, включенных в настоящий обзор. В частности, показано существенное улучшение сна в исследовательских программах КАМЕРТОН [58] и РЕЗОНАНС [59], при лобно-височной деменции [68], после инсульта [60] и при БП [65, 66]. Кроме того, агомелатин считается перспективным препаратом для терапии нарушений засыпания на фоне выраженного когнитивного снижения или развернутой деменции. Однако данные об эффективности агомелатина у таких па-

⁶В данном случае речь идет об апатии как о проявлении органического поражения ЦНС, не имеющего прямой связи с аффективной патологией.

циентов ограничены описаниями отдельных клинических случаев. В частности, V. Altinyazar и N. Kiylioglu [73] обсуждают существенное улучшение состояния пациентки с БА и стойкой инсомнией после курсового лечения агомелатином в дозе 25 мг на ночь.

В. О'Neil и соавт. [74] описали пациента, у которого после тяжелой ЧМТ, осложнившейся субарахноидальным кровоизлиянием, возникли выраженные нарушения цикла сон — бодрствование: периодическая бессонница сменялась выраженной дневной сонливостью. Описанные периоды длились несколько дней и чередовались с непродолжительными промежутками нормального суточного ритма. Конвенциональные гипнотики (бензодиазепины, зопиклон) и антидепрессант (тразодон) оказались неэффективны, в то время как назначение агомелатина в дозе 25 мг на ночь в течение нескольких недель привело к полной нормализации цикла сон — бодрствование.

Болевые синдромы

Эффективность агомелатина в терапии мигрени была показана в трех работах. Г.Р. Табеева и соавт. [75] у 20 пациентов, получавших агомелатин в дозе 25 мг на ночь, отметили существенное уменьшение частоты, продолжительности и интенсивности приступов мигрени. R. Guglielmo и соавт. [47] сообщили о двух случаях успешного лечения пациентов с мигренью агомелатином в дозе 50 мг на ночь (один пациент с коморбидной депрессией и ремиссией на фоне терапии, второй без сопутствующей аффективной патологии). В последнем из опубликованных исследований установлена высокая профилактическая активность агомелатина у 6 пациенток с мигренью, у которых предшествующая терапия amitriptином, топираматом, венлафаксином и сертралином была неэффективна [76].

Примечательно, что во всех трех работах основной акцент сделан на ритмологических аспектах мигрени и мелатонинергических эффектах агомелатина. При этом авторы не обсуждают роль в развитии антимигренозного эффекта антагонизма рецепторов серотонина. Так, по данным РКИ, единственным антидепрессантом, эффективным в отношении профилактики мигрени, является СИОЗС флуоксетин, который, как и агомелатин, является антагонистом 5-HT_{2C}-рецепторов [77].

Эффективность агомелатина при фибромиалгии изучалась в двух открытых натуралистических исследованиях. Е.Р. Calandre и соавт. [78] наблюдали 23 пациентов с коморбидной депрессией и фибромиалгией, у 11 (47,6%) из которых терапия агомелатином (25–50 мг на ночь) в течение 12 нед дала позитивные результаты. А. Bruno и соавт. [79] у 15 пациенток установили значительное уменьшение выраженности боли, тревоги и депрессии после 12 нед терапии агомелатином в дозе 25 мг на ночь. При этом в обоих исследовани-

ях, в отличие от большинства других работ, посвященных агомелатину, не выявлено влияния препарата на ночной сон.

Хотя в настоящее время не опубликовано ни одной клинической работы, посвященной эффективности агомелатина при полиневропатии, нельзя не отметить данные экспериментальных работ. Т.Н. Aydin и соавт. [44] изучали эффективность агомелатина при диабетической полиневропатии у мышей. Агомелатин оказывал отчетливое анальгезирующее действие, при этом не отмечалось влияния на сопутствующие показатели тяжести сахарного диабета (полидипсия, полиурия, гиперфагия). При этом эффект агомелатина нивелировался при сопутствующем назначении ингибиторов синтеза норадреналина, неселективных альфа- или бета-адреноблокаторов. В связи с этим автор предполагает, что антиноцицептивный эффект агомелатина реализуется за счет дезингибирования высвобождения норадреналина в лобных долях.

В последней работе на эту тему, выполненной на модели мышей, было показано, что добавление агомелатина к терапии габапентином способствует усилению терапевтического ответа. При этом, как и в работе Т.Н. Aydin, выявлено, что данный эффект агомелатина реализуется посредством описанных выше 5-HT_{2C}-рецепторов, а конечным звеном данной цепи является активация α_2 - и β_2 -адренорецепторов [80].

Таким образом, хотя представленные данные носят предварительный характер, они свидетельствуют о возможности использования агомелатина при полиневропатии.

Болезнь Гентингтона

Экспериментальные данные указывают на то, что агомелатин может использоваться при болезни Гентингтона [81]. На модели мышей с искусственно вызванной болезнью Гентингтона назначение агомелатина приводило к значительному улучшению ряда показателей: локомоции и моторной координации, увеличению массы тела, а также объема оперативной памяти.

Заключение

Представленные данные позволяют утверждать, что агомелатин обладает не только выраженным антидепрессивным, но и противоболевым, противоапатическим, противоастеническим, прокогнитивным, нормализующим сон и противотревожным эффектами, обладает уникальным рецепторным профилем, обеспечивающим высокую эффективность и безопасность терапии. При ряде неврологических состояний агомелатин благодаря мультимодальному действию и высокой безопасности является предпочтительным либо перспективным препаратом. Необходимы более масштабные и доказательные исследования, в первую очередь РКИ, которые позволят более точно определить место агомелатина в неврологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanner AM, editor. Depression in Neurologic Disorders: Diagnosis and Management. Wiley-Blackwell; 2012.
2. Вознесенская ТГ. Депрессии в неврологической практике. Трудный пациент. 2003;1(2):26–30. [Voznesenskaya TG. Depressions in neurologic practice. *Trudnyi patsient*. 2003;1(2): 26–30 (In Russ.)].
3. Головачева ВА, Парфенов ВА. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии. Медицинский совет. 2015;(5):55–9. [Golovacheva VA, Parfenov VA. Depressions in neurologic practice: prevalence, diagnosis, standards of treatment and new opportunities of
- pharmacotherapy. *Meditinskii sovet*. 2015;(5):55–9. (In Russ.)].
4. Дамулин ИВ. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(10):55–6. [Damulin IV. Peculiarities of depressions in neurological practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*.

- 2005;(10):55-6. (In Russ.).
5. Романов ДВ, Петелин ДС, Волель БА. Депрессии в неврологической практике. Медицинский совет. 2018;(1):38-45. [Romanov DV, Petelin DS, Volel' BA. Depressions in neurological practice. *Meditsinskii sovet*. 2018;(1):38-45. (In Russ.)].
 6. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Mar;76 Suppl 1:i48-52. doi: 10.1136/jnnp.2004.060426
 7. Rickards H. Depression in neurological disorders: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 May; 19(3):294-8. doi: 10.1097/01.yco.0000218601.17722.5b
 8. Яхно НН, Нодель МР. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. Док-тор.ру. 2013;(5):50-4. [Yakhno NN, Nodel' MR. Peculiarities of depressions in Parkinson's disease. *Doktor.ru*. 2013;(5):50-4. (In Russ.)].
 9. Williams L. Depression and stroke: cause or consequence? *Semin Neurol*. 2005 Dec;25(4): 396-409.
 10. Ohira T, Iso H, Satoh S, et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):903-8.
 11. Lara E, Haro JM, Tang MX, et al. Exploring the excess mortality due to depressive symptoms in a community-based sample: The role of Alzheimer's Disease. *J Affect Disord*. 2016 Sep 15;202:163-70. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.057. Epub 2016 May 27.
 12. Sheng J, Liu S, Wang Y. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plasticity*. 2017, Article ID 9724371, 10 pages. doi: 10.1155/2017/9724371
 13. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Дисфункциональный механизм хронической боли. Российский журнал боли. 2014;(1):23-4. [Yakhno NN, Kukushkin ML. Dysfunctional mechanism of chronic pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2014;(1):23-4. (In Russ.)].
 14. Song TJ, Cho SJ, Kim WJ, et al. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2016 Oct 26;11(10):e0165316. doi: 10.1371/journal.pone.0165316. eCollection 2016.
 15. Sullivan MJ, Reesor K, Mikail S, Fisher R. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain*. 1992 Jul;50(1):5-13.
 16. Голубев ВЛ, Левин ЯИ, Вейн АМ. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. Москва: МЕДпресс Информ; 2004. 416 с. [Golubev VL, Levin YaI, Vein AM. *Bolezn' Parkinsona i sindrom parkinsonizma* [Parkinson's disease and Parkinson's syndrome]. Moscow: MEDpress Inform; 2004. 416 p.]
 17. Смулевич АБ, Романов ДВ, Дамулин ИВ. Дифференциальная диагностика психических расстройств в неврологической практике. Психические расстройства в общей медицине. 2018; 2: 4-10 [Smulevich AB, Romanov DV, Damulin IV. Differential diagnosis of mental disorders in neurologic practice. *Psihicheskie raastroistva v obshchey meditsine*. 2018; 2: 4-10 (In Russ.)].
 18. Sneed JR, Culang-Reinlieb ME. The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Feb;19(2):99-103.
 19. Захаров ВВ. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014; (3):4-11. [Zakharov VV. Depressions in vascular diseases of brain. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2014;(3):4-11. (In Russ.)].
 20. Савина МА. Постинсультная депрессия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(7):67-76. [Savina MA. Post-stroke depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(7):67-76. (In Russ.)].
 21. Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, et al. Onset symptoms in 510 patients with Huntington's disease. *J Med Genet*. 1993 Apr; 30(4):289-92.
 22. Carson AJ, Postma K, Stone J, et al. The outcome of depressive disorders in neurology patients: a prospective cohort study *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul;74(7):893-6. doi: 10.1136/jnnp.74.7.893
 23. American Psychiatric Association. Major depressive disorder: practice guideline. APA guidelines; 2010.
 24. National Institute for health and care excellence. Depression in adults: recognition and management. NICE guideline; 2016.
 25. Cleare A, Pariante C, Young A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015 May;29(5):459-525. doi: 10.1177/0269881115581093. Epub 2015 May 12.
 26. Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Aug; 82(8):914-23. doi: 10.1136/jnnp.2010.230862. Epub 2011 May 10.
 27. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. 2017 Feb 8;17(1):58. doi: 10.1186/s12888-016-1173-2.
 28. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. Washington: American Psychiatric Pub; 2010. 437 p.
 29. Kostev K, Rex J, Eith T, Heilmaier C. Which adverse effects influence the dropout rate in selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment? Results for 50,824 patients. *Ger Med Sci*. 2014 Oct 16;12:Doc15. doi: 10.3205/000200. eCollection 2014.
 30. Machado M, Iskudjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin*. 2006 Sep;22(9):1825-37.
 31. Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab*. 2002 Feb;3(1):13-37.
 32. Hanoun N, Mocaer E, Boyer PA, et al. Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT1A receptors in the rat brain. *Neuropharmacology*. 2004 Sep;47(4):515-26.
 33. Fornaro M, Prestia D, Colicchio A, et al. A Systematic, Updated Review on the Antidepressant Agomelatine Focusing on its Melatonergic Modulation. *Curr Neuropharmacol*. 2010 Sep;8(3): 287-304. doi: 10.2174/157015910792246227.
 34. De Berardis D, Marini S, Fornaro M, et al. The Melatonergic System in Mood and Anxiety Disorders and the Role of Agomelatine: Implications for Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2013 Jun 13;14(6):12458-83. doi: 10.3390/ijms140612458.
 35. Emet M, Ozcan H, Ozel L, et al. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med*. 2016 Jun;48(2):135-41. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.0267.
 36. Eliwa H, Belzung C, Surget A. Adult hippocampal neurogenesis: Is it the alpha and omega of antidepressant action? *Biochem Pharmacol*. 2017 Oct 1;141:86-99. doi: 10.1016/j.bcp.2017.08.005. Epub 2017 Aug 8.
 37. Larson J, Jessen RE, Uz T, et al. Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2 receptor-deficient mice. *Neurosci Lett*. 2006 Jan 23;393(1):23-6. Epub 2005 Oct 3.
 38. Pappolla MA, Sos M, Omar RA, et al. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide. *J Neurosci*. 1997 Mar 1;17(5):1683-90.
 39. Wang XC, Zhang J, Yu X, et al. Prevention of isoproterenol-induced tau hyperphosphorylation by melatonin in the rat. *Sheng Li Xue Bao*. 2005 Feb 25;57(1):7-12.
 40. Comai S, Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci*. 2014 Jan;39(1):6-21. doi: 10.1503/jpn.130009.
 41. Yu C, Wu G, Xu S, et al. Effect of melatonin on release of beta-endorphin, norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in rat brain. *Yao Xue Xue Bao*. 2001 Jan;36(1):5-9.
 42. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Sep;306(3):954-64. Epub 2003 May 15.
 43. Berg KA, Harvey JA, Spampinato U, et al. Physiological relevance of constitutive activity of 5-HT2A and 5-HT2C receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2005 Dec;26(12):625-30. Epub 2005 Nov 2.
 44. Aydin TH, Can ÖD, Demir Özkay Ü, et al. Effect of subacute agomelatine treatment on painful diabetic neuropathy: involvement of catecholaminergic mechanisms. *Fundam Clin*

- Pharmacol.* 2016 Dec;30(6):549-567. doi: 10.1111/fcp.12224. Epub 2016 Oct 5.
45. De Berardis D, Acciavatti T, di Iorio G, et al. The melatonergic system: Effects on sleep and implications for the treatment of psychiatric disorders. *ChronoPhysiol Ther.* 2011;(1): 59-67. doi: 10.2147/CPT.S16972
46. Poissonnet G, Parmentier JG, Boutin JA, et al. The emergence of selective 5-HT 2B antagonists structures, activities and potential therapeutic applications. *Mini Rev Med Chem.* 2004 Mar;4(3):325-30.
47. Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M, et al. A possible new option for migraine management: agomelatine. *Clin Neuropharmacol.* 2013 Mar-Apr;36(2):65-7. doi: 10.1097/WNF.0b013e3182800271.
48. Kamal M, Gbahou F, Guillaume J, et al. Convergence of melatonin and 5-HT signaling at MT2/5-HT2C receptor heteromers. *J Biol Chem.* 2015 May 1;290(18):11537-46. doi: 10.1074/jbc.M114.559542. Epub 2015 Mar 13.
49. Tardito D, Molteni R, Popoli M, et al. Synergistic mechanisms involved in the antidepressant effects of agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22 Suppl 3:S482-6. Epub 2012 Aug 4.
50. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, et al. Agomelatine versus other antidepressant agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 17;(12):CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851.pub2.
51. Cipriani A, Furukawa T, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
52. Howland R. Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:563-76. Epub 2009 Nov 16.
53. Wong A, Lee C, Lee J. Agomelatine overdose and related toxicity. *Toxicology Communications.* 2018 Jan;2(1):62-5. doi: 10.1080/24734306.2018.1503850
54. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry.* 2015 Apr 21;3(1):4. doi: 10.1186/s40303-015-0011-7. eCollection 2015.
55. Biliotti de Gage S, Colin C, Le Tri T, et al. Hepatotoxicity of agomelatine and other antidepressants versus selective serotonin reuptake inhibitors. Programme of the 30th ECNP Congress. Paris; 2017. P.2.e.007
56. Dubocovich ML. Drug evaluation: Agomelatine targets a range of major depressive disorder symptoms. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006 Jul;7(7):670-80.
57. Vimala P, Bhutada P, Patel F. Therapeutic potential of agomelatine in epilepsy and epileptic complications. *Med Hypotheses.* 2014 Jan; 82(1):105-10. doi: 10.1016/j.mehy.2013.11.017. Epub 2013 Nov 21.
58. Яхно НН, Вознесенская ТГ. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского мультицентрового исследования «Камертон»). *Неврологический журнал.* 2012;17(1): 43-9. [Yakhno NN, Voznesenskaya TG. Effectiveness and tolerability of agomelatine in treatment of mild and moderate depressions in nerillogical practice (results of Russian multicenter study «Camertone»). *Nevrologicheskii zhurnal.* 2012;17(1):43-9. (In Russ.)].
59. Воробьева ОВ. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натурлистического исследования «Резонанс». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(9):47-51. [Vorobieva OV. Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study «Resonance». *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012; 112(9):47-51. (In Russ.)].
60. Боголепова АМ, Чуканова ЕИ, Смирнова КВ и др. Опыт применения вальдоксана в терапии постинсультной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(4):42-6. [Bogolepova AM, Chukanova EI, Smirnova KV, et al. The experience of the use of valdoxan in the therapy of post-stroke depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;111(4): 42-6. (In Russ.)].
61. Гердт АМ, Губарева ЕА, Крамарчук МВ и др. Эффективность и безопасность препарата Вальдоксан у пациентов с постинсультной депрессией. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2011;(6):22-6. [Gerd AM, Gubareva EA, Kramarchuk MV, et al. Effectiveness and safety of the drug Valdoxane in patients with post-stroke depression. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina.* 2011;(6):22-6. (In Russ.)].
62. Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Сафиуллина АА. Эффективность вальдоксана в профилактике и лечении постинсультной депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(3):48-53. [Khasanova DR, Zhitkova YuV, Safiullina AA. Efficacy of valdoxan in the prevention and treatment of post-stroke depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(3):48-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-403
63. Kusnetsov VV. Melatonergic Antidepressant in Post-Stroke Depression. *Therapy Advances in Aging Research.* 2018;(7):29-38. doi: 10.4236/aar.2018.72003
64. Артемов АН, Василенко ИВ, Триф ЮВ и др. Опыт применения Вальдоксана при лечении тревожно-депрессивных расстройств у постинсультных больных в раннем восстановительном периоде. *Психические расстройства в общей медицине.* 2011;(1):42-5. [Artemov AN, Vasilenko IV, Trif YuV, et al. The experience of the use of Valdoxan in the treatment of anxiety-depressive disorders in post-stroke patients in the early recovery period. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine.* 2011;(1):42-5. (In Russ.)].
65. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *J Clin Psychopharmacol.* 2015 Dec;35(6):719-23. doi: 10.1097/JCP.0000000000000404.
66. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, et al. Agomelatine treatment of major depressive disorder in parkinson's disease: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013 Fall;25(4): 343-5. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12110286.
67. Густов АВ, Александрова ЕА, Паршина ЕВ и др. Оптимизация подхода к терапии психоэмоциональных нарушений и диссомнии при болезни Паркинсона. *Психические расстройства в общей медицине.* 2015;(2-3):54-8. [Gustov AV, Aleksandrova EA, Parshina EV, et al. Optimization approach to therapy and psycho-emotional disorders and dyssomnia in Parkinson's disease. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine.* 2015;(2-3): 54-8. (In Russ.)].
68. Голубев ВЛ, Пилипович АА, Гойтемирова ПУ. Депрессия и нарушения сна при болезни Паркинсона: роль Вальдоксана в их коррекции. *Психические расстройства в общей медицине.* 2014;(1):51-5. [Golubev VL, Pilipovich AA, Goitemirova PU. Depression and sleep disorders in Parkinson's Disease: role of valdoxan in treatment. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine.* 2014;(1):51-5. (In Russ.)].
69. Harrison F, Aerts L, Brodaty H. Apathy in Dementia: Systematic Review of Recent Evidence on Pharmacological Treatments. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Nov;18(11):103.
70. Callegari I, Mattei C, Benassi F, et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. *Neurodegener Dis.* 2016;16 (5-6):352-6. doi: 10.1159/000445873. Epub 2016 May 27.
71. Karaiskos D, Pappa E, Katirtzoglu E. Agomelatine for treating apathy in alzheimer's disease. *European Psychiatry.* 2014;29(1):1. doi: 10.1016/S0924-9338(14)78444-5
72. Pardini M, Cordano C, Benassi F, et al. Agomelatine but not melatonin improves fatigue perception: a longitudinal proof-of-concept study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Jun; 24(6):939-44. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.02.010. Epub 2014 Feb 25.
73. Altinyazar V, Kiylioglu N. Insomnia and dementia: is agomelatine treatment helpful? Case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016 Aug;6(4):263-8. doi: 10.1177/2045125316646064. Epub 2016 May 16.
74. O'Neill B, Gardani M, Findlay G, et al. Challenging behaviour and sleep cycle disorder following brain injury: a preliminary response to agomelatine treatment. *Brain Inj.* 2014;28(3): 378-81. doi: 10.3109/02699052.2013.865264. Epub 2013 Dec 30.

75. Табеева ГР, Сергеев АВ, Громова СА. Возможности профилактической терапии мигрени агонистом MT1- и MT2-рецепторов и антагонистом 5-HT2c-рецепторов — агомелатином (вальдоксан). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(9):32-6. [Tabeeva GR, Sergeev AV, Gromova SA. Possibilities of preventive treatment of migraine with the MT1- and MT2 agonist and 5-HT2c-receptor antagonist agomelatine (valdoxan). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(9):32-6. (In Russ.)].
76. Plasencia-Garcia BO, Romero-Guillena SL, Quiros-Lopez A, et al. Agomelatine and migraine management: a successfully treated case series. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015 Aug;5(4):243-5. doi: 10.1177/2045125315584869.
77. D'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, et al. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache*. 1999 Nov-Dec;39(10):716-9.
78. Calandre EP, Slim M, Garcia-Leiva JM, et al. Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: An uncontrolled, 12-week, pilot study. *Pharmacopsychiatry*. 2014 Mar;47(2):67-72. doi: 10.1055/s-0033-1363659. Epub 2014 Feb 18.
79. Bruno A, Mico U, Lorusso S, et al. Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: A 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Aug;33(4):507-11. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829057ae.
80. M'Dahoma S, Poitevin M, Dabala E. α_2 - and β_2 -Adrenoreceptor-Mediated Efficacy of the Atypical Antidepressant Agomelatine Combined With Gabapentin to Suppress Allodynia in Neuropathic Rats With Ligated Infraorbital or Sciatic Nerve. *Front Pharmacol*. 2018 Jun 7;9:587. doi: 10.3389/fphar.2018.00587. eCollection 2018.
81. Gupta S, Sharma B. Pharmacological benefits of agomelatine and vanillin in experimental model of Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014 Jul;122:122-35. doi: 10.1016/j.pbb.2014.03.022. Epub 2014 Apr 3.

Поступила 25.10.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана АО «Сервье». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.