

Депрессия у пациентов с церебральной микроангиопатией

Боголепова А.Н.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является одной из значимых причин развития депрессии у лиц пожилого возраста. Показаны тесные ассоциации риска развития депрессии с гиперинтенсивностью белого вещества, наличием лакунарных инфарктов и другими маркерами сосудистого поражения. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что различные сосудистые механизмы, в частности поражение мелких сосудов головного мозга, генерализованная микрососудистая и эндотелиальная дисфункция, метаболические факторы риска, являются факторами риска развития депрессии. Среди патогенетических механизмов выделяют церебральную гипоперфузию и иммунную дисрегуляцию. Депрессия также является частым осложнением коронавирусной инфекции, возникающим как в остром, так и в постковидном периоде. В патогенезе развития постковидных депрессивных нарушений играют роль те же механизмы, что и при сосудистой депрессии.

Учитывая сложность механизмов развития депрессивных нарушений у больных с ЦМА, наличие выраженной коморбидной сосудистой патологии, предпочтение при выборе препарата должно отдаваться антидепрессантам с оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Одним из таких препаратов является агомелатин (вальдоксан).

Ключевые слова: аффективные нарушения; депрессия; микроангиопатия; агомелатин; вальдоксан.

Контакты: Анна Николаевна Боголепова; annabogolepova@yandex.ru

Для ссылки: Боголепова АН. Депрессия у пациентов с церебральной микроангиопатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):83–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-83-90

Depression in patients with cerebral microangiopathy

Bogolepova A.N.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Cerebral microangiopathy (CMA) is one of the significant causes of depression in the elderly. Close associations of the risk of developing depression with white matter hyperintensity, the presence of lacunar infarcts, and other markers of vascular disease are shown. The available data suggest that various vascular mechanisms, in particular, involvement of small vessels of the brain, generalized microvascular and endothelial dysfunction, metabolic risk factors, — are risk factors for the development of depression. Pathogenetic mechanisms include cerebral hypoperfusion and immune dysregulation. Depression is also a common complication of coronavirus infection, occurring both in the acute and post-COVID periods. The same mechanisms as in vascular depression are involved in the pathogenesis of the development of post-COVID depressive disorders.

Given the complexity of the mechanisms of development of depressive disorders in patients with CMA, the presence of severe comorbid vascular pathology, antidepressants with an optimal ratio of efficacy and safety should be preferred. Agomelatine (Valdoxan) is one of such drugs.

Keywords: affective disorders; depression; microangiopathy; agomelatine; Valdoxan.

Contact: Anna Nikolaevna Bogolepova; annabogolepova@yandex.ru

For reference: Bogolepova AN. Depression in patients with cerebral microangiopathy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):83–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-83-90

Проблема депрессии в клинической медицине остается крайне актуальной на протяжении долгого времени. Несмотря на улучшение методов диагностики и лечения депрессии, ее распространенность остается достаточно высокой. Депрессия представляет собой самое распространенное нарушение психического здоровья. По оценкам, во всем мире от депрессии страдает 5% взрослого населения, что составляет около 280 млн человек. Несмотря на существование известных и эффективных методов ле-

чения психических расстройств, более 75% людей в странах с низким и средним уровнем дохода не получают никакого лечения [1]. В исследовании глобального бремени болезней, проведенном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г., психические расстройства были признаны одной из основных причин инвалидности, связанной со здоровьем, во всем мире, при этом на долю депрессивных и тревожных расстройств приходится большая часть бремени [2].

Среди видов депрессии особую проблему представляет депрессия позднего возраста, которая возникает после 60 лет. Уровень ее распространенности в учреждениях первичной медико-санитарной помощи составляет 6–9% [3]. Однако есть исследования, показавшие гораздо более высокие цифры. Обследование 10 409 взрослых жителей США в возрасте 55 лет и старше показало наличие большого депрессивного расстройства у 13,7% лиц и почти такую же распространенность субсиндромальной депрессии [4]. Клинически значимые депрессивные симптомы были выявлены примерно у 15% пожилых людей, проживающих в сообществе [5].

При этом депрессия пожилого возраста имеет свои особенности. Несмотря на относительно умеренно выраженную собственно депрессивную симптоматику, она является достаточно трудно курабельной формой. Примерно в половине случаев депрессии позднего возраста при приеме антидепрессантов первой линии ремиссия не достигается [6]. Было продемонстрировано, что среди лиц старше 60 лет с депрессией 61% сообщили о стойком, хроническом течении депрессивных симптомов [7]. Распространенность депрессии резко возрастает среди пожилых людей в домах престарелых и лиц с сопутствующими заболеваниями или значительными психосоциальными стрессами. Как правило, у этой категории больных отмечаются высокая коморбидность психических и соматических заболеваний, снижение когнитивных функций (КФ) и повышенная смертность [4]. Депрессия ускоряет биологическое старение, о чем свидетельствуют более короткие теломеры, ускоренное старение мозга и усиленное эпигенетическое старение [8]. Депрессия увеличивает риск ожирения, слабости, диабета, когнитивных нарушений (КН) и смертности [9]. У лиц с депрессией риск инсульта на 45% [95% доверительный интервал (ДИ) 1,29–1,63] выше, чем у лиц, не страдающих депрессией, и на 25% (95% ДИ 1,11–1,40) выше риск смертности от инсульта [10].

Цереброваскулярная патология как причина депрессии

Показана тесная ассоциация цереброваскулярного поражения с более высокой частотой депрессивных симптомов у пожилых [11]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что различные сосудистые механизмы, в частности поражение мелких сосудов головного мозга, генерализованная микрососудистая и эндотелиальная дисфункция, а также метаболические факторы риска, включая диабет и воспаление, которое может вызывать подкорковые поражения белого и серого вещества путем нарушения лобно-лимбических и других важных нейронных сетей, могут способствовать развитию депрессии позднего возраста. Основные механизмы этого постулирует гипотеза «сосудистой депрессии», предполагающая, что «цереброваскулярные заболевания могут predisполагать, ускорять или хронизировать некоторые гериатрические депрессивные синдромы» [12]. Гипотеза «сосудистой депрессии» подтверждается коморбидностью депрессии, сосудистых заболеваний и сосудистых факторов риска, а также ассоциацией ишемических поражений с характерными поведенческими симптомами. Дополнительным фактом является то, что препараты, использу-

емые для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний, снижают риск сосудистой депрессии или улучшают ее исходы.

Церебральная болезнь мелких сосудов, или церебральная микроангиопатия (ЦМА), является наиболее распространенным, хроническим и прогрессирующим сосудистым заболеванием. Сосудистые изменения затрагивают артериолы, капилляры и мелкие вены, кровоснабжающие белое вещество и глубокие структуры головного мозга. Даная патология является весьма частой находкой при нейровизуализации, особенно у людей старше 80 лет. Диагноз ЦМА основывается на результатах МРТ головного мозга, которые включают поражение белого вещества, лакунарные инфаркты, церебральные микрокровоизлияния, корковые микроинфаркты, расширенные периваскулярные пространства и церебральную атрофию [13]. Основные причины ЦМА — артериальная гипертензия, атеросклероз, церебральная амилоидная ангиопатия, генетическая ангиопатия мелких сосудов, воспаление и иммуноопосредованные заболевания мелких сосудов, а также венозный коллагеноз [14]. Эти различные патологические изменения приводят не только к повреждению паренхимы головного мозга, включая апоптоз нейронов, диффузное повреждение аксонов, демиелинизацию и потерю олигодендроцитов, но также к ряду симптомов и изменений, выявляемых при нейровизуализации [15].

ЦМА может приводить к развитию инсульта, нарушений походки, депрессии, КН у пожилых людей. Она является причиной примерно 20% инсультов (в том числе 25% ишемических инсультов) и 45% случаев деменции [16].

Клиническая картина сосудистой депрессии характеризуется психомоторной заторможенностью, безынициативностью, ангедонией, апатией, исполнительной дисфункцией, выраженной инвалидностью, нарушением скорости обработки информации, риском КН, особенно исполнительной дисфункции, но менее выраженными депрессивными идеями, легким вегетативным синдромом. Очень выраженным компонентом депрессивного расстройства у этих пациентов является тревога, нарастающая по мере утяжеления сосудистого поражения [17]. Для этих пациентов чаще характерно более тяжелое бремя сердечно-сосудистых заболеваний, при этом без риска суицидальной активности, возбуждения, негативного семейного анамнеза депрессии и анамнеза предшествующих депрессивных эпизодов [18].

Также было показано, что ЦМА тесно связана с депрессией позднего возраста [19]. Проведенный метаанализ показал, что определенные маркеры церебрального поражения мелких сосудов могут указывать на причинно-следственную связь между церебральным заболеванием мелких сосудов и частотой депрессии [20]. Значимыми факторами риска развития депрессии были гиперинтенсивность белого вещества [отношение шансов (ОШ) 1,37; 95% ДИ 1,14–1,65], расширение периваскулярных пространств (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,03–1,71) и церебральная атрофия (ОШ 2,83; 95% ДИ 1,54–5,23). Поражение белого вещества и церебральная атрофия были факторами, наиболее сильно связанными с возникновением депрессии [21]. Наличие глубинных очагов лейкоареоза было более значимым предиктором депрессии по сравнению с перивентрикулярным поражением. При этом ранее была пока-

зана более тесная ассоциация перивентрикулярных очагов гиперинтенсивности белого вещества с КН, чем у глубоких очагов [22]. Возможно, это обусловлено анатомическими различиями, так как перивентрикулярная область имеет высокую плотность длинных ассоциативных волокон корково-подкорковых связей, а подкорковое глубокое белое вещество имеет высокую плотность более коротких дугообразных волокон, соединяющих соседние корковые области.

Маастрихтское исследование старения, включавшее наблюдение за пациентами в возрасте старше 60 лет, также показало, что большие объемы гиперинтенсивности белого вещества были связаны с повышенным риском возникновения депрессивных симптомов (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,04–1,48) и их персистирующим течением, в то время как для общих маркеров атрофии головного мозга не было обнаружено никаких ассоциаций [23].

Лейкоареоз даже рассматривается как возможный МРТ-критерий сосудистой депрессии [24]. При этом особое значение приобретает локализация поражения белого вещества. Наиболее значимыми являются ишемические поражения в дорсолатеральной префронтальной коре. Было показано, что сосудистая депрессия связана с большей тяжестью гиперинтенсивности белого вещества в определенных трактах, включая пучок поясной извилины, крючковидный пучок и верхний продольный пучок [25]. Кроме того, большая тяжесть гиперинтенсивности белого вещества в крючковидных и верхних продольных пучках связана с исполнительной дисфункцией и большей тяжестью депрессии [26]. Изменения показателей фракционной анизотропии и других показателей структурной сети в режиме DTI могут в определенной степени предсказывать развитие депрессии у больных с ЦМА, обеспечивая более прямую структурную основу для гипотезы об аномальных нейронных цепях в патогенезе сосудистой депрессии [27].

Наличие лакунарных инфарктов также имеет большое значение в качестве предиктора возникновения сосудистой депрессии. При этом получены интересные данные, свидетельствующие об отсутствии влияния локализации лакунарного инфаркта на вероятность развития депрессии, в отличие от нелакунарного [28]. При этом депрессия, наряду с КН, является одним из значимых последствий через 3 года после перенесенного лакунарного или малого кортикального ишемического инсульта [29]. Наличие множественных церебральных микрокровоизлияний также связано с высоким глобальным бременем нервно-психических расстройств, в частности с симптомами депрессии [30].

Исследование AGES-Reykjavik, в котором приняли участие 1949 участников без деменции и исходных симптомов депрессии, показало, что большинство маркеров прогрессирования ЦМА (нарастание гиперинтенсивности белого вещества, новые подкорковые инфаркты, церебральные микрокровоизлияния, пространства Вирхова–Робина и общий объем головного мозга) связаны с развитием новых депрессивных симптомов [11].

Церебральная гипоперфузия, связанная со снижением регионарного мозгового кровотока на фоне цереброваскулярной патологии, является еще одним механизмом, способствующим развитию сосудистой депрессии. У пациентов с сосудистой депрессией были выявлены такие сосу-

дистые изменения, как увеличение толщины комплекса интима–медиа, повышение жесткости артерий и эндотелиальная дисфункция. Роттердамское исследование показало, что снижение скорости кровотока, свидетельствующее о снижении церебрального метаболизма, и снижение вазомоторной реактивности, которое может указывать на ЦМА, предсказывали депрессивные расстройства у здоровых пожилых людей [31]. При этом даже незначительное снижение церебральной перфузии может приводить к нарушению синтеза белка и, как следствие, КН и аффективным расстройствам. Кроме того, следует учитывать, что пожилой возраст сам по себе ассоциирован со снижением церебрального кровотока. При депрессии позднего возраста дефицит перфузии более выражен, особенно в медиальной и латеральной префронтальной коре, подкорковых и височных структурах [32].

Возникающая депрессия может быть причиной КН. Депрессия в пожилом возрасте усугубляет КН у пожилых людей с ЦМА [33, 34]. В основном эти нарушения затрагивают исполнительные функции, но могут также включать память, зрительно-пространственные способности и скорость обработки информации. Важно, что дефицит скорости обработки может влиять на другие КФ и частично опосредовать их нарушение [35]. И хотя КФ улучшаются при успешном лечении антидепрессантами, такой дефицит может сохраняться достаточно длительное время. В настоящее время выделяется «синдром депрессивно-исполнительной дисфункции», рассматриваемый как клиническое проявление поражения лобно-стриарной системы, вызванное сосудистыми и другими факторами, связанными со старением [36]. Прослеживается четкая связь между выраженностью сосудистых факторов риска, гиперинтенсивностью белого вещества и тяжестью исполнительной дисфункции [35, 37]. При нейровизуализации отмечаются гиперинтенсивность белого вещества и микроструктурные аномалии в трактах, соединяющих префронтальную кору с подкорковыми и задними областями коры. Продемонстрирована низкая метаболическая активность в дорсальных отделах передней части поясной извилины и дорсолатеральной префронтальной коре во время депрессивных эпизодов у пожилых людей [38]. Развитие данного поражения приводит к появлению у больных ангедонии, психомоторной заторможенности, мнительности в сочетании с выраженной исполнительной дисфункцией, нарушением беглости речи, когнитивной гибкости, рабочей памяти и/или идеомоторного планирования.

Нарушения иммунной регуляции при депрессии, роль коронавирусной инфекции

В последнее время активно обсуждается теория нарушения иммунной регуляции при депрессии [39]. Даже в отсутствие соматических заболеваний у людей с депрессией обнаруживаются повышенные уровни провоспалительных цитокинов и сниженные уровни противовоспалительных цитокинов. Формируется хроническое воспалительное состояние с активированной микроглией и постоянной выработкой провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6 и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Постоянная активация микроглии приводит к неэффективному

клиренсу нейротоксичных молекул, потере нейронов и уменьшению нейрогенеза. Провоспалительные цитокины влияют на пути моноаминовых нейротрансмиттеров, включая активацию индоламин-2,3-диоксигеназы и активацию кинуренинового пути. Это приводит к снижению уровней триптофана и серотонина и увеличению синтеза вредных катаболитов триптофана, которые способствуют повреждению гиппокампа и апоптозу. Цитокины, включая ИЛ1 β , также снижают внеклеточные уровни серотонина, активируя переносчик серотонина. Кроме того, провоспалительные цитокины нарушают функцию глюкокортикоидных рецепторов и снижают выработку нейротрофических факторов [26]. Маркеры воспаления повышены при депрессии в пожилом возрасте, и их уровни связаны с тяжестью депрессии и когнитивными симптомами депрессии [40].

В последние годы пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) еще больше усугубила распространенность депрессивных расстройств [41]. Депрессивная психопатология была зарегистрирована примерно у 35% пациентов после заболевания тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным вирусом SARS-CoV-2 [42]. Распространенность клинически значимых депрессивных симптомов среди выживших после COVID-19 в основном колебалась от 21% [43] до 45% [44]. Развитие симптомов депрессии после COVID-19 способствовало утомляемости и нарушениям КФ, сна, качества жизни и общего функционирования у выживших после COVID-19 [45]. Очень важно, что депрессивная симптоматика после перенесенного COVID-19 демонстрировала высокую стойкость. Клинически значимая депрессивная психопатология была зарегистрирована примерно у 30–40% пациентов через 1, 3, 6 и 12 мес после заражения SARS-CoV-2 [45]. При этом депрессивное расстройство не являлось следствием только общей стрессовой ситуации, а было непосредственно связано с заражением коронавирусом. Те, кто был инфицирован SARS-CoV-2, были более подвержены развитию депрессивных симптомов (общая распространенность — 41,7%), чем медицинские работники (общая распространенность — 31%) и население в целом (общая распространенность — 31,5%) во время пандемии COVID-19 [46].

Депрессия, характеризующаяся подавленным настроением, снижением интереса и КН, негативно влияет на повседневную жизнь. Было обнаружено, что как ранее существовавшая депрессия, так и депрессивные симптомы, обусловленные COVID-19, влияют на исход инфекции SARS-CoV-2, будучи связанными с более высоким уровнем инфицирования, госпитализацией, в том числе в отделение интенсивной терапии, и смертностью [47, 48].

Депрессивная симптоматика была основным фактором, влияющим на КФ среди большого набора клинических и социально-демографических предикторов [49]. После COVID-19 через 1 мес 79%, а через 3 и 6 мес наблюдения — 75% выживших имеют нарушение по крайней мере одной КФ [49]. Наиболее часто поражение затрагивало избирательное внимание и скорость обработки информации, кратковременную вербальную память и зрительно-пространственные способности. Проведенный анализ показал наличие тесной взаимосвязи депрессивных симптомов с вербальной памятью, рабочей памятью, психомоторной координацией, беглостью речи и исполнительными функциями [49].

Помимо слабости, депрессивная симптоматика после COVID-19 также связана с повышенным риском некоторых стойких соматических симптомов, включая боль и одышку. Депрессивные симптомы увеличивают риск болевого синдрома через 1 мес после COVID-19 в 1,6 раза, а одышки — в 1,5 раза [50]. Механизмы, лежащие в основе депрессивных симптомов COVID-19, по-видимому, в основном связаны с несколькими процессами. Возникновение пандемии привело к огромному психологическому стрессу, охватившему большую часть населения планеты. Инфекция COVID-19 на сегодняшний день рассматривается в большей мере как сосудистое заболевание, приводящее к значимому повреждению микроциркуляторного русла [51], в котором, несомненно, важную роль играет системный иммуновоспалительный ответ, вызванный инфицированием SARS-CoV-2. Маркеры периферического воспаления, такие как ФНО α , ИЛ1 β и ИЛ6, увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера, воздействуя на эндотелиальные клетки [52], т. е., видимо, речь идет о развитии одного из вариантов ЦМА. Таким образом, вероятно, в патогенезе развития постковидных депрессивных нарушений играют роль те же механизмы, что и при сосудистой депрессии.

Лекарственная терапия сосудистой депрессии

Учитывая сложность механизмов развития депрессивных нарушений у больных с ЦМА и наличие выраженной коморбидной сосудистой патологии, предпочтение при выборе препарата должно отдаваться антидепрессантам с оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Одним из таких препаратов является агомелатин (вальдоксан).

Агомелатин является антидепрессантом, который имеет уникальный механизм действия, опосредованный через мелатонинергические и серотонинергические рецепторы. В частности, он является агонистом мелатониновых MT1- и MT2-рецепторов и антагонистом серотониновых 5-HT2C- и 5-HT2B-рецепторов [53]. Уникальность его механизма действия связана с влиянием на мелатонинергическую систему. Несмотря на то что конкретные механизмы защитного эффекта мелатонина в отношении депрессивных расстройств до сих пор полностью не выяснены, предполагается, что он связан с регуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ингибированием нейровоспаления, окислительного стресса, облегчением аутофагии и усилением выработки нейротрофических факторов, повышением нейропластичности и увеличением уровня нейротрансмиттеров, активацией нейрогенеза и т. д. Эти эффекты, указывающие на нейропротективное действие препарата, были подтверждены во многих экспериментальных исследованиях [54–56]. Наличие подобных эффектов делает актуальным использование препарата у пациентов с ЦМА.

Клиническая эффективность агомелатина была подтверждена в многочисленных исследованиях [57, 58]. Двенадцатимесечное обсервационное французское исследование 1484 пациентов, начавших лечение агомелатином, показало, что доля респондеров (т. е. пациентов со снижением общего балла по HAM-D17 не менее чем на 50%) и ремиссии (общий балл по HAM-D <7) во время последнего визи-

та составила 90,7 и 56,0% соответственно [59]. Результаты исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики с включением крупной выборки амбулаторных пациентов с депрессией, подтверждают эффективность и хорошую переносимость агомелатина при длительной терапии.

Агомелатин подтвердил свою высокую антидепрессивную эффективность также при депрессии у неврологических пациентов, в том числе с цереброваскулярной патологией [60, 61]. Особо было показано положительное влияние препарата на состояние КФ [62].

Систематические обзоры и сетевой метаанализ 522 исследований (совокупная численность — 116 477 человек) эффективности и переносимости 21 антидепрессанта показали, что все антидепрессанты эффективнее, чем плацебо, а в том, что касается переносимости, только прием агомелатина (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,72–0,97) и флуоксетина (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,80–0,96) ассоциировался с меньшим количеством выбывших, чем среди получавших плацебо [63]. Более детальный анализ показал, что агомелатин относится к числу наиболее эффективных и хорошо переносимых антидепрессантов у больных разных возрастных групп [64]. Считается, что он имеет благоприятный профиль побочных эффектов, без увеличения массы тела, сексуальных побочных эффектов или синдрома отмены, наблюдаемых при приеме антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Поскольку речь идет о применении препарата у пациентов с цереброваскулярной патологией, очень важным аспектом является наличие побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В рандомизированном

контролируемом исследовании с участием 222 пожилых людей в возрасте ≥ 65 лет изучалось применение агомелатина в дозе 25 или 50 мг/сут по сравнению с плацебо в течение 8 нед [65]. Клинически значимых изменений частоты сердечных сокращений, артериального давления или параметров ЭКГ не было зафиксировано. Была проведена оценка эффективности и переносимости 6-недельного приема агомелатина в дозе 25 или 50 мг/сут у 88 взрослых в возрасте 45–60 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями [66]. От исходного уровня до окончания исследования не было зафиксировано изменений артериального давления или частоты сердечных сокращений. В другом исследовании с участием 896 человек в возрасте 18–65 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями и депрессией на протяжении всего исследования наблюдалось статистически и клинически значимое снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений, которое считалось клинически переносимым [67]. Возможно, это было связано с одновременным приемом кардиотропных препаратов. Таким образом, результаты исследований, посвященных изучению применения агомелатина у уязвимых групп пациентов, позволяют заключить, что он безопасен в отношении сердечно-сосудистой системы у пожилых людей и лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [68, 69]. Агомелатин обладает рядом важных противовоспалительных, антиоксидантных и антигипертензивных свойств [70]. По данным исследований, применение мелатонина, который структурно родственен агомелатину, снижало дневное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией и вызывало расширение коронарных артерий [71–73]. Однако эти данные еще требуют дополнительного подтверждения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бюллетень ВОЗ «Депрессия» от 13 сентября 2021. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression> [WHO Bulletin Depression, 13 September 2021. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression> (In Russ.)].
2. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137–50. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3. Epub 2022 Jan 10.
3. Moodley S, Maisto A. Late-life depression and the family physician. *S Afr Fam Pract* (2004). 2022 Jun 28;64(1):e1–e4. doi: 10.4102/safp.v64i1.5534
4. Laborde-Lahoz P, El-Gabalawy R, Kinley J, et al. Subsyndromal depression among older adults in the USA: prevalence, comorbidity, and risk for new-onset psychiatric disorders in late life. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jul;30(7):677–85. doi: 10.1002/gps.4204. Epub 2014 Oct 23.
5. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Mar;58(3):249–65. doi: 10.1093/gerona/58.3.m249
6. Paroni G, Seripa D, Fontana A, et al. Klotho Gene and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Response to Treatment in Late-Life Major Depressive Disorder. *Mol Neurobiol*. 2017 Mar;54(2):1340–51. doi: 10.1007/s12035-016-9711-y. Epub 2016 Feb 3.
7. Comijs HC, Nieuwesteeg J, Kok R, et al. The two-year course of late-life depression; results from the Netherlands study of depression in older persons. *BMC Psychiatry*. 2015;15:20. doi: 10.1186/s12888-015-0401-5
8. Han LKM, Aghajani M, Clark SL, et al. Epigenetic Aging in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018 Aug 1;175(8):774–82. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17060595. Epub 2018 Apr 16.
9. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Mar;74(Pt B):277–86. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.003. Epub 2016 Jul 25.
10. Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011 Sep 21;306(11):1241–9. doi: 10.1001/jama.2011.1282. Erratum in: *JAMA*. 2011 Dec 21;306(23):2565.
11. Van Sloten TT, Sigurdsson S, van Buchem MA, et al. Cerebral small vessel disease and association with higher incidence of depressive symptoms in a general elderly population: The AGES-Reykjavik study. *Am J Psychiatry*. 2015;172:570–8. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14050578
12. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Oct;54(10):915–22. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830220033006
13. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al; Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
14. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6

15. Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant*. 2018 Dec;27(12):1711-22. doi: 10.1177/0963689718795148. Epub 2018 Sep 25.
16. Chojdak-Lukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. Cerebral small vessel disease: A review. *Adv Clin Exp Med*. 2021 Mar;30(3):349-56. doi: 10.17219/acem/131216
17. Кудрина ПИ, Шадрина СС, Софронова СИ, Боголепова АН. Расстройства эмоциональной сферы у лиц пожилого и старческого возраста с хронической ишемией мозга в зависимости от этнической принадлежности. *Якутский медицинский журнал*. 2021;4(76):30-3. doi: 10.25789/YMJ.2021.76.07 [Kudrina PI, Shadrina SS, Sofronova SI, Bogolepova AN. Emotional disorders in elderly and senile patients with chronic cerebral ischemia depending on ethnicity. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021;4(76):30-3. doi: 10.25789/YMJ.2021.76.07 (In Russ.)].
18. Jellinger KA. Pathomechanisms of Vascular Depression in Older Adults. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 28;23(1):308. doi: 10.3390/ijms23010308. Erratum in: *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 26;23(21):12949.
19. Farhat NS, Theiss R, Santini T, et al. Neuroimaging of Small Vessel Disease in Late-Life Depression. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1192:95-115. doi: 10.1007/978-981-32-9721-0_5
20. Fang Y, Qin T, Liu W, et al. Cerebral Small-Vessel Disease and Risk of Incidence of Depression: A Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020 Aug 4;9(15):e016512. doi: 10.1161/JAHA.120.016512. Epub 2020 Jul 25.
21. Rensma SP, van Sloten TT, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jul;90:164-73. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.003. Epub 2018 Apr 13.
22. Debette S, Bombois S, Bruandet A, et al. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2924-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488403. Epub 2007 Sep 20.
23. Geracets AF, Köhler S, Jansen JF, et al. The association of markers of cerebral small vessel disease and brain atrophy with incidence and course of depressive symptoms – the Maastricht study. *J Affect Disord*. 2021 Sep 1;292:439-47. doi: 10.1016/j.jad.2021.05.096. Epub 2021 Jun 9.
24. Krishnan KR, Taylor WD, McQuoid DR, et al. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*. 2004 Feb 15;55(4):390-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.08.014
25. Dalby RB, Chakravarty MM, Ahdidan J, et al. Localization of white-matter lesions and effect of vascular risk factors in late-onset major depression. *Psychol Med*. 2010 Aug;40(8):1389-99. doi: 10.1017/S0033291709991656. Epub 2009 Nov 9.
26. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013 Sep;18(9):963-74. doi: 10.1038/mp.2013.20. Epub 2013 Feb 26.
27. Gu Y, Zhao P, Feng W, et al. Structural brain network measures in elderly patients with cerebral small vessel disease and depressive symptoms. *BMC Geriatr*. 2022 Jul 9;22(1):568. doi: 10.1186/s12877-022-03245-7
28. Wang KW, Xu YM, Lou CB, et al. The etiologies of post-stroke depression: Different between lacunar stroke and non-lacunar stroke. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022 Aug 23;77:100095. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100095
29. McHutchison CA, Cvoro V, Makin S, et al. Functional, cognitive and physical outcomes 3 years after minor lacunar or cortical ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Apr;90(4):436-43. doi: 10.1136/jnnp-2018-319134. Epub 2018 Dec 15.
30. Xu X, Chan QL, Hilal S, et al. Cerebral microbleeds and neuropsychiatric symptoms in an elderly Asian cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):7-11. doi: 10.1136/jnnp-2016-313271. Epub 2016 Jun 3.
31. Direk N, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hemodynamics and incident depression: the Rotterdam Study. *Biol Psychiatry*. 2012 Aug 15;72(4):318-23. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.019. Epub 2012 Feb 28.
32. Dotson VM, Beason-Held L, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal study of chronic depressive symptoms and regional cerebral blood flow in older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Aug;24(8):809-19. doi: 10.1002/gps.2298
33. Oberlin LE, Respingo M, Victoria L, et al. Late-life depression accentuates cognitive weaknesses in older adults with small vessel disease. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Jan;47(2):580-7. doi: 10.1038/s41386-021-00973-z. Epub 2021 Feb 9.
34. Боголепова АН. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2020;(8):27-35. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-27-35 [Bogolepova AB. Cognitive and emotional impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):27-35. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-27-35 (In Russ.)].
35. Sheline YI, Barch DM, Garcia K, et al. Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul 1;60(1):58-65. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.019. Epub 2006 Jan 18.
36. Alexopoulos GS. “The depression-executive dysfunction syndrome of late life”: a specific target for D3 agonists? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001 Winter;9(1):22-9.
37. Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2005 Jan;36(1):56-61. doi: 10.1161/01.STR.0000149625.99732.69. Epub 2004 Nov 29.
38. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019 Aug 5;9(1):188. doi: 10.1038/s41398-019-0514-6
39. Alexopoulos GS, Morimoto SS. The inflammation hypothesis in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Nov;26(11):1109-18. doi: 10.1002/gps.2672. Epub 2011 Mar 2.
40. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 May;135(5):373-87. doi: 10.1111/acps.12698. Epub 2017 Jan 25.
41. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700-12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Epub 2021 Oct 8.
42. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2022 Jul;36(7):681-702. doi: 10.1007/s40263-022-00931-3. Epub 2022 Jun 21.
43. Khraisat B, Toubasi A, AlZoubi L, et al. Meta-analysis of prevalence: the psychological sequelae among COVID-19 survivors. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022 Sep;26(3):234-43. doi: 10.1080/13651501.2021.1993924. Epub 2021 Oct 28.
44. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Feb;1486(1):90-111. doi: 10.1111/nyas.14506. Epub 2020 Oct 2.
45. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group; Rovere-Querini P, Benedetti F. One-year mental health outcomes in a cohort of COVID-19 survivors. *J Psychiatr Res*. 2021 Nov 22;145:118-24. doi: 10.1016/j.jpsy- chires.2021.11.031. Epub ahead of print.
46. Wu T, Jia X, Shi H, et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021 Feb 15;281:91-8. doi: 10.1016/j.jad.2020.11.117. Epub 2020 Dec 3.

47. Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021 Sep;8(9):797-812. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00232-7. Epub 2021 Jul 17.
48. Ceban F, Nogo D, Carvalho IP, et al. Association Between Mood Disorders and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021 Oct 1;78(10):1079-91. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1818
49. Poletti S, Palladini M, Mazza MG, et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. Long-term consequences of COVID-19 on cognitive functioning up to 6 months after discharge: role of depression and impact on quality of life. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Aug;272(5):773-82. doi: 10.1007/s00406-021-01346-9. Epub 2021 Oct 26.
50. Botteman H, Gouraud C, Hulot JS, et al. Do Anxiety and Depression Predict Persistent Physical Symptoms After a Severe COVID-19 Episode? A Prospective Study. *Front Psychiatry*. 2021 Nov 10;12:757685. doi: 10.3389/fpsyt.2021.757685
51. Боголепова АН, Заболотная СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта в эпоху COVID-19. *Нервные болезни*. 2021;(3):3-8. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12348 [Bogolepova AN, Zabolotnaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke in the era of COVID-19. *Nervnyye bolezni*. 2021;(3):3-8. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12348 (In Russ.)].
52. Cheng Y, Dese S, Martinez A, et al. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain Behav Immun*. 2018 Mar;69:556-67. doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.003. Epub 2018 Feb 13.
53. MacIsaac SE, Carvalho AF, Cha DS, et al. The mechanism, efficacy, and tolerability profile of agomelatine. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Feb;15(2):259-74. doi: 10.1517/14656566.2014.862233. Epub 2013 Dec 16.
54. Chen F, Chen S, Liu J, et al. Agomelatine Softens Depressive-Like Behavior through the Regulation of Autophagy and Apoptosis. *Biomed Res Int*. 2021 Mar 17;2021:6664591. doi: 10.1155/2021/6664591. eCollection 2021.
55. Atanasova D, Lazarov N, Stoyanov DS, et al. Reduced neuroinflammation and enhanced neurogenesis following chronic agomelatine treatment in rats undergoing chronic constant light. *Neuropharmacology*. 2021 Oct 1;197:108706. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108706. Epub 2021 Jul 15.
56. Lan T, Wu Y, Zhang Y, et al. Agomelatine rescues lipopolysaccharide-induced neural injury and depression-like behaviors via suppression of the Gai-2-PKA-ASK1 signaling pathway. *J Neuroinflammation*. 2022 May 24;19(1):117. doi: 10.1186/s12974-022-02479-x
57. Иванов СВ. Вальдоксан® (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования «ХРОНОС»). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009;(6):15-9. [Ivanov SV. Valdoxan® (agomelatine) in the treatment of moderate and severe non-psychotic depression in outpatient and hospital practice (results of the Russian multicenter study "CHRONOS"). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2009;(6):15-9 (In Russ.)].
58. Kennedy SH, Avedisova A, Belaidi C, et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Feb;26(2):378-89. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.09.006. Epub 2015 Sep 25.
59. Gorwood P, Benichou J, Moore N, et al. Agomelatine in Standard Medical Practice in Depressed Patients: Results of a 1-Year Multicenter Observational Study In France. *Clin Drug Investig*. 2020 Nov;40(11):1009-20. doi: 10.1007/s40261-020-00957-9
60. Боголепова АН, Чуканова ЕИ, Смирнова МЮ и др. Опыт применения вальдоксана в терапии постинсультной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(4):42-6. [Bogolepova AN, Chukanova EI, Smirnova MYu, et al. The use of valdoxan in the treatment of post-stroke depression. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(4):42-6 (In Russ.)].
61. Воробьева ОВ. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):47-51. [Vorob'eva OV. Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study "Resonance". *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(9):47-51 (In Russ.)].
62. Антонен ЕГ, Никитина МВ, Кручек ММ. Опыт клинического применения вальдоксана (агомелатин) в лечении депрессии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):79-85. doi: 10.17116/jnevro201511511279-85 [Antonov EG, Nikitina MV, Kruchek MM. Clinical experience of the use of agomelatine in the treatment of patients with depression and chronic brain ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):79-85. doi: 10.17116/jnevro201511511279-85 (In Russ.)].
63. Cipriani A, Furukawa TA, 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):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
64. Holper L. Optimal doses of antidepressants in dependence on age: Combined covariate actions in Bayesian network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Jan 7;18:100219. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.11.012. eCollection 2020 Jan.
65. Heun R, Ahokas A, Boyer P, et al. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):587-94. doi: 10.4088/JCP.12m08250
66. Pizova NV. Valdoxan (agomelatine) in the Treatment of Depression in Cerebrovascular Diseases (results of the Russian Resonance multicenter naturalistic study). *Neurosci Behav Physiol*. 2014;44(3):315-9.
67. Medvedev VE. Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disease: results of the national multicenter observational study PULSE. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1141-51. doi: 10.2147/NDT.S129793
68. Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. *CNS Drugs*. 2020 Nov;34(11):1133-47. doi: 10.1007/s40263-020-00763-z
69. Calvi A, Fischetti I, Verzicco I, et al. Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 3;8:704281. doi: 10.3389/fcvm.2021.704281. eCollection 2021
70. Kahl KG, Westhoff-Bleck M, Krüger THC. Effects of psychopharmacological treatment with antidepressants on the vascular system. *Vascu Pharmacol*. 2017 Sep;96-98:11-8. doi: 10.1016/j.vph.2017.07.004. Epub 2017 Jul 25.
71. Cabassi A, Bouchard JF, Dumont EC, et al. Effect of antioxidant treatments on nitrate tolerance development in normotensive and hypertensive rats. *J Hypertens*. 2000 Feb;18(2):187-96. doi: 10.1097/00004872-200018020-00009
72. Tain YL, Lin YJ, Chan JYH, et al. Maternal melatonin or agomelatine therapy prevents programmed hypertension in male offspring of mother exposed to continuous light. *Biol Reprod*. 2017 Oct 1;97(4):636-43. doi: 10.1093/biolre/iox115
73. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2004 Feb;43(2):192-7. doi: 10.1161/01.HYP.0000113293.15186.3b. Epub 2004 Jan 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
16.01.2023/14.03.2023/16.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Servier. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>