

Инновационный метод терапии депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца

В.Э.Медведев¹, А.В.Епифанов²

¹Кафедра психосоматической патологии РУДН, ²ГКБ № 71, Москва

Резюме

Проведено исследование эффективности и переносимости антидепрессанта с инновационным механизмом действия Вальдоксана при терапии депрессивных расстройств легкой и средней степени тяжести у больных (n=30), страдающих ишемической болезнью сердца.

Получены данные, свидетельствующие о том, что статистически значимая редукция психопатологических нарушений, наряду с улучшением самочувствия у большинства пациентов, при приеме Вальдоксана (25–50 мг на ночь) регистрируется с 14-го дня терапии.

Вальдоксан обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности, не оказывает отрицательного влияния на течение ишемической болезни сердца и обеспечивает высокий уровень комплаентности пациентов.

Ключевые слова: депрессия, кардиология, Вальдоксан/

Innovation method of depression treatment in patients with coronary artery disease

V.E.Medvedev, A.V.Epifanov

¹People's Friendship University, ²State Clinical Hospital N°71, Moscow

Summary

The study of efficacy and tolerability of Valdoxane (antidepressant with innovation mechanism of action) in depression of mild and moderate severity was performed in patients (n=30) with coronary artery disease.

Our data suggest that statistically significant reduction of psychopathological symptoms and improvement of patient's condition in most cases are registered from the 14th day of treatment (at the dose of 25-50mg for the night).

Valdoxane has good safety and tolerability profile and doesn't have negative impact on clinical course of coronary artery disease. Valdoxane provides high level of compliance.

Key words: depression, cardiology, Valdoxane.

По мнению экспертов ВОЗ, к 2030-му году депрессия станет самым частым заболеванием на планете [1]. Депрессии относятся к наиболее распространенным психическим расстройствам, наблюдающимся у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). По данным J.Strik (2004 г.), частота депрессий среди пациентов с ИБС, наблюдающихся в стационаре, достигает 31%. Т.В.Довженко (2008 г.) отмечает, что симптомы депрессии и тревоги выявляются у 61,45% пациентов с ИБС.

Согласно обобщенным результатам нескольких отечественных исследований, среди больных ИБС доля пациентов с расстройствами депрессивного спектра (от 18 баллов и более по шкале CES-D) достигает 55,7%. Достаточно велика и доля пациентов с психопатологически завершёнными депрессивными состояниями (33,1%) [2, 3, 12].

Сходные данные получены в клинко-эпидемиологическом исследовании КОМПАС: среди пациентов общей соматической сети депрессивные расстройства при ИБС диагностируются в 34% наблюдений [5]. В диссертационной работе Т.В.Довженко (2008 г.) также приводятся данные автора о наибольшей частоте и выраженности гипотимии у больных ИБС (до 96% наблюдений).

Сочетание психической патологии и ИБС усложняет диагностику и процесс лечения обоих заболеваний и ухудшает прогноз [13]. Так, ИБС может являться причиной развития и видоизменения течения депрессии (нозогенные, соматогенные – сосудистые депрессии). В свою очередь депрессии рассматриваются как независимый фактор риска ИБС и острого коронарного синдрома (ОКС), инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии. Аффективные расстройства могут не только провоцировать обострения ИБС (ОКС), но и оказывать неблагоприятное воздействие на формирование симптоматики и течение соматического страдания (рецидивирующие,

продолжительные приступы стенокардии, нарушения сердечного ритма, высокая частота коронарных катастроф). Депрессивные расстройства рассматриваются в качестве важного фактора, повышающего смертность у больных ИБС. Так, при сравнении данных о летальности после ИМ у больных, не обнаруживающих аффективных расстройств, и у лиц, страдающих депрессией, оказывается, что превышение показателя смертности у больных с коморбидными ИМ и депрессиями над аналогичным показателем у пациентов без аффективных расстройств составляет 13,5% через 6 мес и 14% – через 18 мес после коронарной катастрофы [29].

Затруднения, возникающие при назначении психотропных средств для купирования и профилактики депрессивных расстройств у больных ИБС, связаны с неблагоприятным влиянием психофармакотерапевтических препаратов на функции сердечно-сосудистой системы, их взаимодействием с кардиотропными лекарственными формами и, наконец, с возрастом пациентов. Известно, что по мере процесса старения снижается активность цитохромов, определяющая метаболизм лекарственных средств. Одновременно повышается чувствительность рецепторов, причем в первую очередь холинергических. Соответственно, и у больных ИБС пожилого и старческого возраста может наблюдаться быстрое истощение действия одних психотропных средств и повышение активности других [14]. Терапевтические мероприятия применительно к рассматриваемому контингенту больных требуют особенно тщательного наблюдения, а нередко и назначения дополнительных обследований (коронароангиография, нагрузочные пробы и др.).

Использование в комплексной терапии больных, наряду с кардиотропными препаратами, тимолептиков благоприятно отражается на течении и прогнозе ИБС [8, 13,

16]. При этом на первый план выдвигаются характеристики антидепрессанта, связанные с его переносимостью и безопасностью.

Препаратами выбора для терапии аффективных расстройств у больных кардиологического профиля до настоящего времени считались селективные антидепрессанты последних поколений (СИОЗС, ССОЗС и др.). По эффективности эти тимолептики сравнимы с трициклическими антидепрессантами. Однако наличие у препаратов данной группы спектра нежелательных кардиотропных эффектов (удлинение интервала Q-T, синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий и др.) вносит существенные ограничения при назначении их больным с ИБС. Чаще всего назначения врачей общей практики, наиболее часто наблюдающих данную категорию больных, ограничиваются рекомендациями по приему «успокаивающих препаратов» растительного происхождения, ноотропов или витаминов.

Собственные клинические наблюдения и данные литературы [6, 15, 22, 30] указывают на высокую эффективность и хорошую переносимость у широкого круга больных антидепрессанта с инновационным механизмом действия – Вальдоксана (агомелатин). Агомелатин является агонистом MT₁- и MT₂-мелатониновых и антагонистом 5-HT_{2C}-серотониновых рецепторов [17, 28]. При этом агомелатин не обнаруживает значимого аффинитета к другим центральным рецепторам или мембранным переносчикам моноаминов, а также не влияет на уровень серотонина [25]. Инновационный механизм действия препарата реализуется ресинхронизацией нарушенных циркадианных ритмов¹ (определяемых по изменению выраженности депрессивной симптоматики в течение суток), что приводит к нивелированию аффективного расстройства [7, 27, 30].

Фармакокинетика агомелатина характеризуется быстрым и хорошим всасыванием (более 80%). Максимальная концентрация вещества в плазме достигается через 1–2 ч после его приема. Концентрация препарата увеличивается пропорционально дозе. Связывание агомелатина с белками плазмы составляет 95%, независимо от концентрации препарата, возраста пациента или наличия почечной недостаточности. Биодоступность составляет около 3% и варьирует в зависимости от эффекта «первого прохождения» через печень и индивидуальных различий параметров активности CYP1A2. Прием пищи (как обычной, так и с высоким содержанием жиров) не влияет ни на биодоступность, ни на скорость всасывания [32]. В организме агомелатин подвергается быстрому окислению, в основном за счет CYP1A2 (90%) и CYP2C9 (10%). Основные метаболиты в виде гидроксилированного и деметилированного агомелатина не активны, быстро связываются и выводятся с мочой (80%).

В литературе широко представлены данные о положительных результатах использования мелатонинергического антидепрессанта Вальдоксана для кратковременной и продолжительной (0,5–2 года) терапии большого депрессивного эпизода [7, 9, 10, 15, 20, 22, 23, 26] у соматически здоровых пациентов. При этом информация от-

¹Циркадианные ритмы генерируются их главным водителем, расположенным в супрахиазматических ядрах (СХЯ) в переднем гипоталамусе [24]. Индивидуальная генетически обусловленная предрасположенность к эндогенной периодичности требует ежесуточной 24-часовой синхронизации с помощью экзогенных факторов. Свет является главным синхронизатором для СХЯ [18]. В темноте происходит усиление выработки норадреналина, который запускает синтез мелатонина эпифизом. Свет, воздействуя на эпифиз через рецепторы сетчатки, зрительный нерв и ядра гипоталамуса, прерывает синтез мелатонина, подчиненный суточному, месячному [1] и годовому ритмам освещенности [19, 21].

Вальдоксан®

Агомелатин

Первый мелатонинергический антидепрессант

**Нормализация циркадианных ритмов
в основе уникального
быстрого, мощного, стойкого
эффекта на всех этапах терапии**

**Инновационный подход
к лечению депрессии**

**У 8 из 10
пациентов
стойкая ремиссия
без рецидива⁴**

12 неделя 24 неделя

**У 3 из 4
пациентов
ремиссия³**

**3 из 4 пациентов
респондеры²**

**Улучшение
качества сна,
самочувствия
и работоспособности
в дневное время¹**



Регистрационный номер:
ЛСР-000540/08 от 11.02.2008 г.

Улучшает процесс засыпания и качество сна с первой недели лечения, не вызывая при этом дневной заторможенности. Не вызывает синдрома отмены, половых дисфункций, а также не влияет на массу тела, сердечно-сосудистую систему. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; сопутствующая терапия сильными ингибиторами CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин). **Дозировка:** Внутрь. Рекомендуемая суточная доза 25 мг (1 таблетка), однократно вечером. При необходимости через 2 недели терапии доза может быть увеличена до 50 мг (2 таблетки), однократно вечером. **Взаимодействие с другими веществами:** Как и при лечении другими антидепрессантами не рекомендуется сочетать прием препарата Вальдоксан с алкоголем. **Побочные эффекты:** Головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, диарея, запор, боль в верхней части живота, усталость, слабость, тревога, увеличение уровня трансаминаз в сыворотке. **Меры предосторожности:** Не рекомендуется применение у детей и подростков до 18 лет, беременных женщин и во время грудного вскармливания. Следует с осторожностью применять у больных с маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе; при появлении симптомов мании рекомендуется отмена агомелатина. Препарат может оказывать влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами. Рекомендуется контролировать функцию печени в начале терапии, через 6, 12 и 24 недели после начала терапии, а также в другое время в соответствии с клинической ситуацией. Не рекомендуется применение препарата у больных с непереносимостью лактозы и нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

1. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on symptoms relief at week 1 in a comparative study versus venlafaxine (n=332). J Clin Psychiatry, 2007. 2. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on remission at week 6 in a comparative study versus venlafaxine (n=328). J Clin Psychiatry, 2007. 3. Kennedy et al. Efficacy of Valdoxan on remission at week 12 in a comparative study versus venlafaxine (n=276). J Clin Psychopharmacol, 2008. 4. Goodwin et al. Efficacy of Valdoxan on relapse prevention at week 24 in a placebo-controlled study versus venlafaxine (n=339). Eur Neuropsychopharmacol, 2007.

Представительство АО «Лаборатории Сервь» (Франция), 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.



1-2 таблетки всегда вечером

www.valdoxan.com

Характеристика	Число пациентов	
	Абс.	%
Пол		
муж	12	40,0
жен	18	60,0
Профессиональный статус		
работают/учатся	23	76,7
пенсионеры/инвалиды	7	23,3
Семейный статус		
состоят в браке	19	63,3
одинокие [разведены, вдов(ц)ы]	11	36,7

Диагноз соматического заболевания	Число больных	
	Абс.	%
ИБС, стенокардия I-II ФК, ПИКС	30	100
Гипертоническая болезнь I-II степени	8	26,7
Аритмии (экстрасистолия, тахикардия)	2	6,7

носителем применения препарата для лечения депрессивных состояний у больных ИБС в реальных клинических условиях отсутствует. Кроме того, в проводившихся исследованиях практически вне поля зрения оставалось влияние Вальдоксана на основные гемодинамические показатели (уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений – ЧСС, проводимость сердца).

Цель настоящего открытого психофармакотерапевтического исследования, являющегося частью программы кафедры психосоматической патологии РУДН по накоплению данных о возможности и особенностях использования психотропных препаратов разных классов для терапии психопатологических расстройств у пациентов с соматическими заболеваниями, – изучить терапевтическую эффективность и переносимость антидепрессанта Вальдоксана (агомелатина) при лечении депрессивных расстройств средней и легкой степени тяжести у пациентов с ИБС.

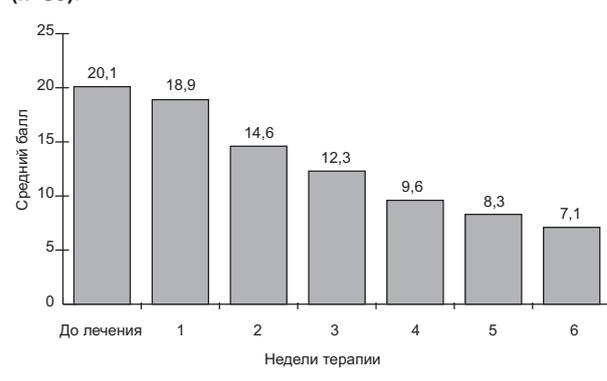
Материалы и методы

В исследование включали больных в возрасте до 65 лет, прошедших обследование и лечение в отделении неотложной кардиологии городской клинической больницы №71 г. Москвы с основным диагнозом – ИБС с/без постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС).

Из исследования исключали больных с впервые выявленной ИБС, ОКС (острая и подострая стадии ИМ, нестабильная стенокардия), стенокардией напряжения III–IV функционального класса (ФК), вторичными формами артериальной гипертензии, сердечной недостаточностью или недостаточностью кровообращения, клапанными пороками сердца, хроническими формами нарушения ритма и проводимости сердца (жизнеопасными аритмиями, внутрисердечными блокадами), тяжелыми эндокринными нарушениями, печеночной и/или почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями.

До назначения антидепрессанта и после окончания терапии проводили стандартную 12-канальную электрокардиограмму (ЭКГ) в покое, регистрацию ЧСС, систолического и диастолического артериального давления (АД) в положении сидя, ортостатическую пробу, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму. При наличии показаний назначали суточное мониторирование АД и ЭКГ по Холтеру.

Динамика средних суммарных баллов депрессии по HDRS в течение 6 нед терапии Вальдоксаном в изученной выборке (n=30).



Вальдоксан назначали в начальной суточной дозе 25 мг на ночь. При недостаточной эффективности препарата с 14-го дня терапии предусматривалась возможность увеличения суточной дозы до 50 мг на ночь. Продолжительность курса терапии составляла 6 нед (42 дня).

Эффективность препарата оценивали еженедельно по шкалам депрессий Гамильтона (HDRS), общего клинического впечатления (CGI) и госпитальному опроснику тревоги и депрессии. В качестве респондеров рассматривали больных более чем с 50% снижением первоначальной суммы баллов.

Безопасность Вальдоксана в отношении сердечно-сосудистой системы оценивали как по спонтанным жалобам, регистрируемым побочным эффектам, так и по динамике ЭКГ, средних значений АД в дневное и ночное время. Для верификации побочных эффектов использовали шкалу побочных эффектов UKU.

Полученный материал обрабатывали с помощью программы «Statistica» («Статсофт, США»). Достоверность различий рассчитывали с помощью теста Колмогорова–Смирнова.

Результаты

Вальдоксан получали 30 пациентов (12 мужчин, 18 женщин; средний возраст $54,6 \pm 1,5$ года). Полный курс лечения завершили все 30 пациентов, что косвенно указывает на хорошую переносимость препарата.

Социально-демографические характеристики изученных пациентов представлены в табл. 1, коморбидная соматическая патология – в табл. 2.

Все больные получали подобранную антиангинальную терапию и по необходимости антиаритмические и гипотензивные препараты (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ), антагонисты кальция, β -блокаторы, ацетилсалициловую кислоту, пролонгированные нитраты и др.).

При клинико-психопатологическом обследовании у 25 (83,3%) пациентов диагностированы нозогенные депрессии (депрессивные реакции на совокупность ситуационных психотравмирующих факторов, связанных с соматическим заболеванием), у 3 (10%) – дистимическое расстройство, у 2 (6,7%) – эндогенные депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства.

Синдромальная характеристика депрессивных состояний различалась. Наиболее часто наблюдались пациенты с тревожно-ипохондрическими депрессиями (23 случая, 76,7%), в 5 (16,7%) наблюдениях в структуре депрессивного состояния преобладали апатоадинамические проявления и в 2 (6,7%) – аффект тоски.

Ипохондрические представления реализовались мыслями о бесперспективности лечения, неблагоприятном исходе ИБС, ее непоправимых социальных последствиях.

При апатоадинамическом симптомокомплексе паци-

енты отмечали непривычную для их обычного состояния вялость, подавленность со стеснением в груди и ощущение внутреннего дискомфорта. В 9 (30%) наблюдениях обнаруживалась свойственная большинству витальных депрессий особенность: подверженность суточному ритму (наиболее тягостное самочувствие в утренние часы).

Значительное место в структуре аффективного синдрома занимали соматовегетативные проявления. Как правило, они выступали в виде гомономных (напоминающих симптомы сердечно-сосудистой патологии), полиморфных соматизированных и конверсионных симптомов.

Эффективная терапевтическая доза препарата составила 25 мг у 20 пациентов, 10 пациентов получали Вальдоксан в суточной дозе 50 мг.

Группа респондеров

К моменту завершения исследования клинически значимое улучшение (респондеры по принятым в исследовании критериям) зафиксировано у 24 (80%, средний возраст 54,2±1,3 года) из 30 пациентов, что подтверждается данными других исследователей [6, 7, 10, 20, 23].

У 17 (56,7%) больных отмечена полная редукция (ремиссия) психопатологических расстройств (ремиттеры).

Согласно шкале CGI-I, «существенное улучшение» также зафиксировано у 17 (56,7%), «выраженное улучшение» – у 7 (23,3%) пациентов.

Сходные результаты получены при анализе динамики тяжести психопатологических расстройств по шкале CGI-S. На момент завершающей оценки исходный средний балл CGI-S (4,3 балла) составлял не более 2 у 25 (83,3%) больных.

Выраженное клиническое действие Вальдоксана, установленное по критерию эффективности (шкалы CGI-I и CGI-S), подтверждается достоверной редукцией исходных баллов депрессии шкалы HDRS и Госпитального опросника депрессии и тревоги.

Начало действия Вальдоксана, фиксируемое по снижению баллов психометрических оценочных шкал и опросников, регистрировалось уже на 1-й неделе лечения. Статистически значимое ($p < 0,05$) снижение суммы баллов по HDRS (см. рисунок) отмечалось к концу 2-й недели лечения и становилось более выраженным на фоне дальнейшей терапии с непрерывным улучшением показателей вплоть до 42-го дня (6 нед) терапии ($p < 0,001$). При этом 5 из 24 больных являлись респондерами уже после 2 нед лечения.

В группе респондеров преобладали пациенты с психогенно провоцируемыми (22 наблюдения), впервые возникшими (19 наблюдений) депрессивными эпизодами, ранее не получавшие психофармакотерапии (23 наблюдения). Средняя длительность депрессии в этой группе пациентов составляла 2,1±0,4 мес.

К окончанию курса терапии наибольшая редукция психопатологической симптоматики зарегистрирована у пациентов с тревожно-ипохондрической (19 из 23 наблюдений) и апатоадинамической (4 из 5 наблюдений) депрессией.

Клинически действие Вальдоксана проявлялось уменьшением выраженности гипотимии, редукцией депрессивного содержательного комплекса. Больные отмечали улучшение настроения с одновременным уменьшением вялости, подавленности, эмоциональной напряженности, раздражительности. Дезактуализировались ипохондрические идеи. Отмечая восстановление прежнего душевного равновесия, пациенты констатировали, что раньше слишком пессимистично оценивали ситуацию, «неосознанно» преувеличивали опасность ИБС и ее социальных последствий.

Эффективная суточная доза препарата составила 25 мг

у 20 (67,7%) пациентов и 50 мг – у 4 (13,3%).

Группа нонреспондеров

К моменту окончания исследования клинически значимое улучшение по принятым в исследовании критериям не отмечено у 6 пациентов (средний возраст 55,1±1,7 года).

Группу нонреспондеров составили 4 пациента с психогенными депрессиями и 3 – с соматогенно провоцируемыми эндогенными депрессивными эпизодами. У 5 больных в анамнезе выявлялась одна депрессия и более. По этому поводу 3 пациентам проводилось лечение разными группами антидепрессантов (полициклическими, селективными, двойного действия). Средняя длительность актуальной депрессии среди нонреспондеров составила 6,2±0,5 мес.

Менее эффективным 6-недельный курс терапии Вальдоксаном оказался у больных с тоскливой депрессией, а также у 4 пациентов с ипохондрическим депрессивным состоянием. В 2 наблюдениях аффективное расстройство было квалифицировано как дистимия.

Переносимость и безопасность

Установлен благоприятный профиль безопасности препарата. Нежелательные явления на фоне приема Вальдоксана отмечались у 5 пациентов (головокружение – 2 наблюдения, головная боль, дневная сонливость, сухость во рту – по 1 наблюдению) преимущественно в течение первых 2 нед терапии и соответствовали описаниям, приводимым в литературе [7, 9, 26, 30]. В то же время, учитывая наличие у больных сердечно-сосудистой патологии, нельзя исключить влияния соматического заболевания на появление таких нежелательных явлений, как головная боль и головокружение.

В соответствии с целью исследования особое внимание уделялось влиянию Вальдоксана на основные гемодинамические показатели.

На фоне лечения Вальдоксаном в сочетании с кардиотропной терапией регистрировалось достоверное уменьшение частоты возникновения и продолжительности стенокардитических (с 4,7±1,3 раза в сутки 39,1±12,2 мин до 1,1±0,6 раза в день 15,2±6,7 мин) и апофатических (соматоформных, с 2,2±1,1 раза в сутки 12,3±1,5 мин до 0,7±0,2 раза в сутки 7,3±2,4 мин) алгий.

По результатам холтеровского мониторирования (4 наблюдения) можно отметить отсутствие достоверных отличий по показателям суправентрикулярной и вентрикулярной эктопической активности, а также динамики сегмента ST. Также следует подчеркнуть отсутствие динамики интервала Q–T и Q–T_c на фоне приема Вальдоксана, что важно в свете способности ряда традиционных (трициклических) и новых (двойного действия) антидепрессантов удлинять интервал Q–T и вызывать жизнеугрожающие желудочковые тахикардии типа «пируэт» (torsades de po-intes).

На фоне приема Вальдоксана не отмечено явлений ортостатической гипотензии. Отмечено снижение среднего систолического АД в дневное время (с 8:00 до 23:00) с 145±2,1 до 129±2,3 ($p < 0,05$) мм рт. ст., а в ночное (с 23:00 до 8:00) – с 128±11,2 до 119±2,5 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Аналогичные результаты получены и для диастолического АД: в дневное время с 89±1,4 до 73±0,9 мм рт. ст. ($p < 0,05$), а в ночное (с 23:00 до 8:00) – с 76,7±2,1 до 70,7±1,2 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

На момент окончания терапии у больных изученной выборки не зафиксировано появлений аритмий и/или внутрисердечных блокад, а также значимых изменений ЧСС.

Отмена Вальдоксана по окончании периода исследования (23 наблюдения) не сопровождалась развитием при-

знаков синдрома отмены (утомляемость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту, головокружение, понос, бессонница, тревога, раздражительность, дезориентация, парестезии, потливость).

Обсуждение

В результате проведенного исследования получены достоверные доказательства эффективности Вальдоксана при терапии депрессивных расстройств легкой или средней степени тяжести у больных ИБС.

Препарат обеспечивает редукцию психопатологических состояний у пациентов с соматическими заболеваниями. Его терапевтический эффект реализуется быстро. Статистически значимая редукция психопатологических нарушений, наряду с улучшением самочувствия пациентов, регистрируется с 14-го дня терапии.

При терапии депрессивных расстройств у соматически больных Вальдоксан продемонстрировал благоприятный профиль переносимости и безопасности. Установлено, что у данных пациентов препарат не оказывает отрицательного влияния на течение соматической патологии и обеспечивает высокий уровень комплаентности.

В исследовании не отмечено признаков взаимодействия Вальдоксана в терапевтических дозах (25–50 мг на ночь) с современными препаратами, применяющимися для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, Вальдоксан является эффективным и безопасным препаратом, который может быть рекомендован для терапии депрессивных расстройств легкой или средней степени тяжести у больных ИБС.

Литература

1. Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Лагутин Ю.В. и др. Влияние лунных циклов на содержание мелатонина у больных эпилепсией. Тезисы докладов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 2010; 559–60.
2. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л., Юцук Е.В. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность при сердечно-сосудистых заболеваниях. М., 2008.
3. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Любшина О.В. Применение антидепрессантов в кардиологии. Леч. врач. 2001; 7: 34–9.
4. Довженко Т.В. Расстройства депрессивного спектра с кардиальгическим синдромом у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (клиника, диагностика, терапия). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
5. Дробижев М.Ю., Дробижева К.Ю. Клинико-экономический анализ программы КОМПАС. Обозр. психиатр. и мед. психол. им. М.В.Бехтерева. 2006; 1(03): 12–7.
6. Злоказова М.В. Опыт применения Вальдоксана при лечении умеренных и тяжелых депрессивных расстройств непсихотического уровня у амбулаторных пациентов. Психиатр. и психофармакотер. 2009; 4: 39–41.
7. Иванов С.В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования ХРОНОС). Психиатр. и психофармакотер. 2009; 6: 14–7.
8. Копылов Ф.Ю., Медведев В.Э., Никитина Ю.М. Прогностическое значение психических и патохарактерологических расстройств в прогрессировании ИБС. Кардиол. и сер.-сосуд. хир. 2008; 3 (1): 24–7.
9. Медведев В.Э. Перспективы использования мелатонинергических препаратов в терапии депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Журнал неврологии и психиатр. им. С.С.Кор-

сакова. 2010; 7 (в печати).

10. Медведев В.Э. Циркадные ритмы депрессии. 2010 (в печати).

11. Медицинская информационная сеть. 2.09.2009; www.medicin-form.net/news/news15179.htm

12. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М., 2003.

13. Смулевич А.Б., Медведев В.Э. Психические расстройства у больных с инфарктом миокарда. В кн.: А.Л.Сыркина, Н.А.Новиковой, С.А.Терехина «Острый коронарный синдром». М.: МИА, 2010.

14. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психокardiология. М., 2005.

15. Счастный Е.Д., Зражевская И.А. Применение инновационного антидепрессанта Вальдоксана (агомелатин) при лечении пациента с быстротечным течением биполярного аффективного расстройства (клинический случай). Психиатр. и психофармакотер. 2009; 5: 22–5.

16. Сыркин А.Л., Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Терапия депрессивных расстройств в кардиологической практике (опыт применения препарата Опра). Психич. расстройств. в общ. мед. 2006; 2: 28–31.

17. Audinot V, Mailliet F, Labaye-Brasseur C et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT₁ and MT₂ receptors. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2003; 367: 553–61.

18. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. Science. 2002; 295: 1070–3.

19. Czeisler CA, Khasbala SBS. The human circadian timing system and sleep-wake regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company; 2000; 353–75.

20. Goodwin GM, Rouillon F, Emsley R. Long-term treatment with agomelatine: prevention of relapse in patients with major depressive disorder over 10 months [abstract]. In: 21st European College of Neuropsychopharmacology Congress; 30 Aug–3 Sept 2008; Barcelona, Spain. Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18: 338–9.

21. Honma KL, Hasbimoto S, Nakao M, Honma S. Period and phase adjustments of human circadian rhythms in the real world. J Biol Rhythms. 2003; 18: 261–70.

22. Kasper S, Lemoine P. Comparative efficacy of the anti-depressants agomelatine, venlafaxine and sertraline [abstract]. In: 21st European College of Neuropsychopharmacology Congress; 30 Aug–3 Sept 2008; Barcelona, Spain. Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18: 331–2.

23. Kennedy S, Loo H, Olie JP. The antidepressant efficacy of agomelatine is independent of gender, age, body mass index and use of concomitant anxiolytics: combined analysis of three placebo-controlled studies [abstract]. In: 26th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress; 13–17 July 2008; Munich, Germany. Int J Neuropsychopharmacol. 2008; 11 (Suppl 1): 193.

24. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock. New York, NY: Oxford University Press, 1991.

25. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. Drugs 2007; 67: 1657–63.

26. Loo H, Hale A, D'baenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT_{2C}-antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 239–47.

27. McClung CA. Circadian rhythms, the mesolimbic dopaminergic circuit, and drug addiction. Scientific World Journal. 2007; 7: 194–202.

28. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. J Pharmacol Exp Ther 2003; 306: 954–64.

29. Nemeroff CB. Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. J Clin Psychiatry 1994; 55 (Suppl): 3–15.

30. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C}-antagonistic properties, in major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2007; 10: 661–73.

31. Strik JJ, Lousberga R, Cberixb EC, Honiga A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. J Psychosomat Res 2004; 56: 59–66.

32. Tessmer M. Agomelatine. Med Monatsschr Pharm 2009; 32 (8): 282–88.

Сведения об авторах

Медведев Владимир Эрнстович – кафедра психосоматической патологии, РУДН. melcorcord@mail.ru