

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Casey D. E., Carson W. H., Saha A. R., et al. // *Psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 166. – P. 391–399.
2. EuroQoL Group // *Health Policy*. – 1990. – Vol. 16. – P. 199–208.
3. Heinrichs D. W., Hanlon T. E., Carpenter Jr. W. T. // *Schizophr. Bull.* – 1984. – Vol. 10. – P. 388–398.
4. Kane J. M., Carson W. H., Saha A. R., et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, № 9. – P. 763–771.
5. Kasper S., Lerman M. N., McQuade R. D., et al. // *Int. J. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 6. – P. 325–337.
6. Kerwin R., Millet B., Herman E., et al. // *Eur. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 22, № 7. – P. 433–443.
7. Kolotkin R. L., Crosby R. D., Kosloski K. D., et al. // *Obes. Res.* – 2001. – Vol. 9. – P. 102–111.
8. Lieberman J. A., Stroup T. S., McEvoy J. P., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
9. Mahmoud R., Engelhart L., Janagap C., et al. // *Clin. Drug Invest.* – 2004. – Vol. 25. – P. 275–286.
10. Marder S. R., McQuade R. D., Stock E., et al. // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 61. – P. 123–136.
11. Moller H.-J. // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 1. – P. 75–91.
12. Nasralah H. H., Targum S. D., Tandon R., et al. // *Psychiatr. Serv.* – 2005. – Vol. 56. – P. 273–282.
13. Pigott T. A., Carson W. H., Saha A. R., et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64, № 9. – P. 1048–1056.
14. Potkin S. G., Saha A. R., Kujawa M. J., et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 391–399.
15. Tandon R., Fleischhacker W.W. // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 79. – P. 145–155.
16. Tandon R., Jibson M. D. // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 9. – P. 267–275.
17. Tandon R., Devellis R. F., Han J., et al. // *Psychiatr. Res.* – 2005. – Vol. 136. – P. 211–221.
18. Tandon R., Marcus R. N., Stock E. G., et al. // *Schizophr. Res.* – 2006. – Vol. 84. – P. 77–89.
19. Weiden P. J., Aquila R., Dalheim L., et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58, (suppl. 10). – P. 63–72.

**МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ АГОМЕЛАТИН  
(ВАЛЬДОКСАН) В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

***Н. Я. Оруджев, О. В. Поплавская***

**Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии  
с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии ФУВ ВолГМУ**

Вопросы терапии депрессии стоят в ряду наиболее важных в психиатрии, учитывая большую распространенность заболевания, высокую частоту рецидивов, страдания пациентов и их родных, смертность от суицидов, а также экономический ущерб государства, связанный с данной патологией. Перечисленные факторы определяют интенсивную разработку препаратов тимоаналептического действия и высокие требования к их эффективности и безопасности [2, 4, 16].

На современном этапе развития психофармакологической терапии депрессий препаратами первого выбора чаще становятся антидепрессанты с избирательной активностью из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [10, 12, 13, 25, 34]. Однако и при назначении СИОЗС около 30 % больных на терапию не реагируют [24]. От 30 до 50 % больных не достигают интермиссии при инициальной терапии

рекуррентного депрессивного расстройства [2, 38] или имеют остаточные симптомы [27].

По мнению разных авторов [12, 13, 26], около 20–30 % больных депрессией не поддаются лечению одним антидепрессантом, и только 40–50 % пациентов, получающих тимолептики, остаются на этой терапии и чувствительны к ней через 4–6 недель лечения.

Приводятся данные о том, что до 60 % пациентов не достигают полной редукции гипотимической симптоматики на фоне курсового лечения, а у 20 % больных на фоне приема терапии депрессивные симптомы сохраняются даже спустя 2 года. Это обусловлено нарушениями медиаторного обмена в разных нейрохимических системах, соучаствующих в патогенезе аффективных расстройств – серотониновой, дофаминовой, норадреналиновой, мелатонинергической [12, 13, 37].

Несомненный интерес вызывают нейровизуализационные и генетические исследования, объясняющие развитие устойчивости к СИОЗС. Установлено, что плотность в мозге 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов, которые принимают участие в ингибировании по механизму обратной связи трансмиссии серотонина, увеличивается у больных с полиморфизмом гена 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов G(-1019). Мутация гена G(-1019) рассматривается как ведущий фактор развития резистентности депрессий к терапии антидепрессантами. Экспрессию гена предположительно вызывают нарушения баланса между количеством серотонина, выделяемого в пресинаптическую щель через пресинаптическую мембрану, и серотонина, подвергающегося обратному захвату; уровнем серотонина и норадреналина в межсинаптической щели. Можно предположить, что терапия СИОЗС сопряжена с наибольшим риском экспрессии гена G(-1019) и увеличения плотности 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов. Этим можно объяснить отсутствие ответа или неполный ответ у 30 % больных депрессией на СИОЗС на протяжении 6–12 недель терапии [2]. Проблемами терапии антидепрессантами кроме недостаточной эффективности являются медленное развитие эффекта, ранние и отдаленные нежелательные явления, такие как гастроинтестинальные расстройства, тошнота, нарушения сна, прибавка в весе и половые дисфункции. Эти недостатки определяют потребность в создании альтернативных препаратов с высокой эффективностью, хорошей переносимостью, быстрым развитием эффекта, улучшенным профилем безопасности [35].

До настоящего времени фармакологическое действие всех антидепрессантов базировалось на моноаминовой гипотезе депрессии, однако развитие представлений о патогенезе стимулирует поиск новых веществ, которые можно было бы использовать в качестве антидепрессантов. В клинических исследованиях получены доказательства того, что развитие депрессивных состояний тесно связано с десинхронизацией внутренних ритмов. Эти данные позволили сформулировать гипотезу о возможности достижения антидепрессивного эффекта за счет восстановления нормальных циркадианных ритмов [9, 29].

Одним из механизмов коррекции нарушенного циркадианного ритма является воздействие на мелатонинергические рецепторы, поэтому продолжением развития психотерапии депрессий, стало создание препарата с инновационным механизмом действия, первого антидепрессанта, разработанного для коррекции нарушений биологических ритмов, связанных с депрессивными состояниями – агомелатина (вальдоксана).

**Агомелатин (вальдоксан)** – агонист MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>-рецепторов мелатонина и антагонист 5HT<sub>2C</sub>-серотониновых рецепторов. В механизме действия он объединяет нейроэндокринные и моноаминергические механизмы. За счет антагонизма к 5HT<sub>2C</sub>-рецепторам он повышает уровень в префронтальной коре норадреналина и дофамина, а стимуляция мелатонинергической передачи способствует усилению антидепрессивного эффекта, анксиолитическому действию, а также восстановлению координирования работы нарушенных циркадных ритмов, улучшению процесса засыпания и качества сна. Такое синергическое действие согласуется с физиологическими циркадианными ритмами, поскольку мелатонинергические эффекты преобладают в ночное время, а серотонинергические – в течение дня. Агомелатин (вальдоксан) не повышает внеклеточные уровни 5HT, в связи с чем не вызывает побочных эффектов, свойственных СИОЗС: тошноту, диарею, половые дисфункции, диссомнию. Кроме того, вальдоксан не обладает аффинитетом к гистаминергическим H<sub>1</sub>, α<sub>1</sub>-адренергическим и мускариновым рецепторам, поэтому не вызывает побочных эффектов, характерных для ТЦА [5–7, 10, 18, 19, 23, 30, 31, 36, 39].

В плацебо-контролируемых исследованиях с подбором терапевтических дозировок показано, что рекомендуемая доза агомелатина (вальдоксана) при терапии депрессии составляет 25 мг/сут. (1 таблетка однократно вечером), при необходимости через 2 недели терапии доза может быть увеличена до 50 мг/сут. (2 таблетки однократно вечером) [18].

Несмотря на сравнительно недавнее появление, агомелатин (вальдоксан) уже подвергся довольно активным международным

клиническим исследованиям, в результате которых к настоящему времени накоплен большой клинический опыт применения его при лечении депрессивных расстройств разной степени тяжести [18, 36, 28]. Его эффективность была подтверждена в Российских наблюдательных программах при лечении больных с БДР униполярного и биполярного течения [1–3, 6, 7, 11, 15].

Эффективность агомелатина (вальдоксана) выявлена в предотвращении рецидивов большого депрессивного расстройства [17, 21, 29, 30, 36], в том числе в сравнительных исследованиях с венлафоксином, пароксетином, феварином, при умеренных и тяжелых непсихотических депрессиях в амбулаторной и стационарной практике [4, 6, 7, 17, 23, 35], при биполярном аффективном расстройстве. Доказана безопасность препарата относительно возникновения нежелательных явлений, риска инверсии фазы и/или возникновения транзиторной гипомании, что позволяет использовать его не только для купирующей, но и длительной поддерживающей терапии [12, 13, 20].

В масштабных клинических исследованиях агомелатина (вальдоксана) выявлен достаточно быстрый и выраженный антидепрессивный эффект, установлено его положительное влияние на характеристики ночного сна, опережающее наступление антидепрессивного эффекта и развивающееся уже на 1-й неделе терапии. Не наблюдается нарушений половой функции, прибавки в весе, отмечается хорошая переносимость, минимальное влияние на основные гемодинамические показатели.

Доказана эффективность агомелатина (вальдоксана) в отношении ангедонии (редукция уже на первой неделе терапии), которая считается ключевым критерием диагностики депрессии и рассматривается как потенциальный конституциональный маркер предрасположенности к этому расстройству [35].

Из всех нежелательных зафиксированных явлений, только головокружение возникало достоверно чаще при использовании агомелатина (вальдоксана) в сравнении с плацебо [34]. Более того, резкая остановка терапии агомелатином (вальдоксаном) не сопровождается

развитием синдрома отмены [36]. Такой профиль определяет превосходство агомелатина (вальдоксана) над всеми доступными сегодня антидепрессантами и может способствовать улучшению приверженности пациентов длительной терапии – не менее 6 месяцев, рекомендуемой для стабильного излечения большого депрессивного эпизода.

Положительно зарекомендовал себя агомелатин (вальдоксан) в отношении атипичной депрессии. Эффективность достигалась за счет обратной динамики всех характерных для этого состояния симптомов: гиперсомнии, гиперфагии, свинцового паралича [11, 22].

В мета-анализе сравнительных исследований агомелатина (вальдоксана) установлены его достоверные клинические преимущества перед антидепрессантами класса СИОЗС, включая флуоксетин, сертралин, пароксетин и эсциталопрам, а также ИОЗСН – венлафаксин. При этом достоверное превосходство агомелатина (вальдоксана) подтверждено как анализом главного показателя эффективности терапии депрессии – финальными баллами шкалы HAM-D17 с применением метода LOCF, так и долями респондеров.

Также проведен фармакоэкономический анализ действия агомелатина (вальдоксана) в сравнении с препаратами СИОЗС, ИОЗСН, НаССа: с венлафоксином, дулоксетином, флуоксетином, миртазапином, сертралином, эсциталопрамом и пароксетином [4].

Перспективным в плане не только достижения терапевтического эффекта, но и хорошей переносимости, представляется использование вальдоксана (агомелатина) в сочетании с антидепрессантами других групп. Когда речь идет о неэффективности монотерапии, приоритетным методом лечения оказывается комбинированное назначение антидепрессантов разных фармакологических групп. Изучено комбинированное применение вальдоксана с amitриптилином в рамках клинической купирующей и поддерживающей терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня. Комбинированное применение вальдоксана с антипсихотиками оказывается высокоэффективным в качестве купирующей

терапии умеренных и тяжелых депрессий с психотической симптоматикой, не вызывает серьезных побочных эффектов, что обуславливает возможность применения указанного сочетания препаратов в терапии резистентных аффективных расстройств. В то же время необходимо проведение целенаправленных клинических исследований с целью разработки детальной схемы назначения (дозы препаратов,

длительность курса) и уточнения спектра возможных нежелательных явлений на фоне сочетания агомелатина (вальдоксана) с другими психофармакологическими препаратами [12, 13].

Представляется обоснованной оценка соотношения риск/польза для агомелатина (вальдоксана), как препарата первого выбора для терапии большого депрессивного расстройства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Аведисова А. С., Захарова К. В., Марачев М. П.* // Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П. Б. Ганнушкина. – 2013. – Том 15, № 6. – С. 14–22.
2. *Антохин Е. Ю.* // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – Том 12, № 6. – С. 18–23.
3. *Бобров А. С., Петрунько О. В., Хамарханова А. А. и др.* // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 110(9). – С. 14.
4. *Гурович И. Я., Любов Е. Б., Чапурин С. А. и др.* // Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П. Б. Ганнушкина, 2010. – Том 12, №1. – С. 25–31.
5. *Злоказова М. Б.* // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – № 4. – С. 39–41.
6. *Иванов С. В.* // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – № 6. – С. 14–7.
7. *Иванов С. В.* // Обзор. психиатр. и мед. психол. им. В. М. Бехтерева. – 2011. – № 2.
8. *Костюкова Е. Г., Мосолов С. Н.* // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 3. – С. 2–10.
9. *Кочетков Я. А.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 6. – С. 79–83.
10. *Крижановский А. С., Иванов М. В., Мазо Г. Э.* // Обзорение психиатр. и мед. психол. им. В. М. Бехтерева. – 2010. – № 1. – С. 48–51.
11. *Марачев М. П.* // Журнал психиатрии и психофармакотерапии. – 2012. – № 3. – С. 25–30.
12. *Медведев В. Э.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – № 5. – С. 37–40.
13. *Медведев В. Э.* // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Том 14, № 2. – С. 16–19.
14. *Мосолов С. Н.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – № 11(2). – С. 29–40.
15. *Мосолов С. Н.* Эффективность и переносимость агомелатина при депрессивных состояниях в рамках рекуррентной депрессии и биполярного расстройства: доклад // Вторая Франко-Российская встреча. – Париж, 2011.
16. *Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., Городничев А. В. и др.* // Психофармакотерапия депрессии. – 2011. – № 15. – С. 15–24.
17. *Прибытков А. А.* // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2010. – № 4. – С. 38–40.
18. *Олье Ж.-П., Каспер З.* // Рос. психиатр. журн. – 2009. – № 2. – С. 85–95.
19. *Смулевич А. Б., Андриющенко А. В., Бескова Д. А.* // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – № 4. – С. 4–12.
20. *Тювина Н. А., Смирнова В. Н.* // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – Том 15, № 4. – С. 30–37.
21. *Ушкалова А. В., Костюкова Е. Г., Мосолов С. Н.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – № 11(2). – С. 67–76.
22. *Шепенев А. М.* Клинико-динамические, хронобиологические и терапевтические особенности атипичной депрессии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2010.
23. *Voisin M., Prica C.* // Обзор. психиатр. и мед. психол. им. В. М. Бехтерева. – 2009. – № 4. – С. 74–82.
24. *Cowen P. J.* // Advances in Psychiatric Treatment. – 2005. – № 11.
25. *Depont F., et al.* // Acta. Psychiat. Scand. – 2003. – № 108. – С. 24–31.
26. *Fava M.* // Biol. Psychiatry. – 2003. – № 53. – P. 649–659.

27. Fava C. A., Ruini C., Belaise C. // Psychol. Med. – 2007. – № 48. – P. 103–111.
28. Goodwin G. M., Emsley R., Rembry S., et al. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – № 2. – С. 46–51.
29. Gorwood P. // Обзорение психиатрии и мед. психологии. – 2007. – № 29. – С. 22–27.
30. Hamon M. // Обзор. психиатр. и мед. психол. им. В. М. Бехтерева. – 2009. – № 2. – С. 67–72.
31. Kasper S., Hamon M. // World. J. Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 10. – P. 117–126.
32. Kennedy S. H., Rizvi S. J. // CNS Drugs. – 2010. – Vol. 24. – P. 479–499.
33. Kennedy S. H., Emsley R. // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2006. – Vol. 16. – P. 93–100.
34. Kennedy S. H., et al. // J. Clin. Psychiatry. – 2004. – Vol. 78, (suppl. 3). – P. 44–49.
35. Martinotti G., et al. // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2012. – Vol. 32. – № 4. – P. 487–491.
36. Montgomery S. A., Olie J. P., Kennedy S. H. // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2006. – Vol. 16 (4). – P. 321.
37. Olie J. P., Costa e Silva, Macher J. P. // Science Press, London. – 2004.
38. Qaseem A., Snow V., Denberg T. D., et al. // Ann. Int. Med. – 2008. – Vol. 149 (18). – P. 725–733.
39. Racagni G., Riva M. A., Molteni R., et al. // World. J. Biol. Psychiatry. – 2011. – Vol. 12. – P. 574–587.

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА В ЛЕЧЕНИИ ПОСТАБСТИНЕНТНЫХ АСТЕНИЧЕСКИХ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

*В. В. Ростовщиков, Э. Г. Иванчук*

**Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии  
с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии ФУВ ВолГМУ**

Актуальность темы обусловлена широкой распространенностью больных, страдающих алкогольной зависимостью [3].

В настоящее время реабилитации наркологических больных придается первостепенное значение, так как решение данных вопросов должно начинаться сразу после выведения из острого абстинентного состояния и продолжаться в некоторых случаях пожизненно. Проведение реабилитационных мероприятий невозможно без учета психопатологической симптоматики, наблюдаемой у данной категории больных. Клинические проявления постабстинентных расстройств могут быть представлены четырьмя видами психопатологических регистров: аффективным, психопатоподобным, когнитивным и неврозоподобным.

Аффективные расстройства наиболее часто проявляются сниженным настроением, ангедонией, подавленностью, достигающими субдепрессивного или даже депрессивного уровня. Психопатоподобная симптоматика

включает в себя раздражительность, гневливость, вспыльчивость, в отдельных случаях могут проследиваться агрессивные тенденции.

Когнитивный дефицит обычно представлен снижением памяти, внимания, замедлением мыслительных процессов и нарушениями других высших корковых функций.

Неврозоподобные нарушения наиболее распространены и проявляются всем спектром описываемых в неврологии расстройств. Чаще всего они представлены астеническим симптомокомплексом, включающим в себя ряд вегетативных проявлений (гипергидроз, тахикардия, колебания артериального давления), повышенную утомляемость, быструю умственную, физическую и эмоциональную истощаемость, снижение работоспособности, нарушения сна [3].

Ведущее значение в развитии астенического синдрома при алкогольной зависимости принадлежит нарушению функции ретикулярной активирующей системы, которая