

Вальдоксан в сравнении с венлафаксином XR в терапии ангедонии при большом депрессивном расстройстве

Agomelatine Versus Venlafaxine XR in the Treatment of Anhedonia in Major Depressive Disorder. A Pilot Study

Проф. Джованни Мартитотти*, проф. Джанни Сепеде*, проф. Франческо Гамби*, проф. Джузеппе ди Лорио*, проф. Доменико де Берардис**, проф. Марко ди Николя**, проф. Марко Онофри*, д-р Луиджи Жанири и проф. Массимо ди Жиантонио*

*Университет Чиети, Чиети; **Институт психиатрии, Католический Университет медицинской школы, Рим; ***Департамент психического здоровья, Терамо, Италия

Главной целью исследования было сравнение эффективности воздействия Вальдоксана (агомелатин) и венлафаксина XR на ангедонию у пациентов с большим депрессивным расстройством. Дополнительной целью была сравнительная оценка антидепрессивного и анксиолитического эффекта.

В исследование было включено 60 пациентов, которые были рандомизированы для терапии Вальдоксаном (25-50 мг/сут; n=30 пациентов) или венлафаксином (75-150 мг/сут, n=30 пациентов). Психопатологическая оценка проводилась исходно и через 8 недель терапии с применением следующих инструментов: Шкала Снайта-Гамильтона (SHAPS; Snaith-Hamilton Rating Scale), Шкала депрессии Гамильтона, Шкала тревоги Гамильтона и Шкала общего клинического впечатления для измерения ангедонии, депрессии, тревоги и общего улучшения соответственно.

В обеих группах установлена достоверная редукция показателей SHAPS, Шкалы депрессии Гамильтона и Шкалы тревоги Гамильтона. Достоверные различия между группами выявлены в баллах шкалы SHAPS: пациенты, получавшие Вальдоксан, обнаруживали более выраженную редукцию в сравнении с пациентами, получавшими венлафаксин. Более того, только пациенты, получавшие Вальдоксан, обнаруживали статистически достоверное улучшение показателей Шкалы общего клинического впечатления.

В проведенном исследовании Вальдоксан достоверно превосходил ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин по эффективности воздействия на ангедонию и был сопоставим с венлафаксином по уровню антидепрессивного эффекта в 8-недельном периоде терапии пациентов с большим депрессивным расстройством. Ангедония считается потенциальным конституциональным маркером, связанным с предрасположенностью к депрессии. Следовательно, эффективность Вальдоксана в отношении этого симптома особенно важна в терапии пациентов с признаками ангедонии.

Ключевые слова: большое депрессивное расстройство, ангедония, Вальдоксан, венлафаксин.

В соответствии с современными прогнозами, к 2020 году депрессия займет 2-е место среди всех заболеваний по показателю скорректированных по дезадаптации лет жизни (Disability-Adjusted Life Years; DALYs) у лиц любого возраста и пола¹. Ангедония, определяемая как утрата интересов и реактивности на приятные стимулы, считается ядерным симптомом для диагностики большого депрессивного расстройства (БДР), является предиктором неблагоприятного прогноза через 12 месяцев², относится к типичным резидуальным симптомам после завершения терапии³ и связана с дисфункцией системы поощрения в головном мозге⁴. Следовательно, эффективность Вальдоксана (агомелатин, S20098, N-[2-{7-метоксинаф-1-ил}этил]ацетамид) в отношении этого симптома может быть особенно важной для терапии пациентов с признаками ангедонии.

Сегодня известно множество эффективных антидепрессантов. Однако их терапевтическая эффективность часто недостаточна; примерно 30% пациентов с диагнозом БДР не отвечают на терапию, менее 60% достигают ремиссии⁵. По результатам недавно проведенного опроса только 57.3% пациентов получают терапию по поводу БДР, при этом адекватная терапия назначается менее чем в половине этих случаев⁶. Главными проблемами терапии антидепрессантами являются ранние и отдаленные нежелательные явления, такие как гастроинтестинальные расстройства, тошнота, нарушения сна, прибавка в весе и половые дисфункции; недостаточная эффективность; медленное развитие эффекта; взаимодействие с другими лекарственными средствами; необходимость полифармакотерапии. Эти недостатки определяют потребность в создании альтернативных препаратов с высокой эффективностью, хорошей переносимостью, быстрым развитием эффекта и улучшенным профилем безопасности.

В этом контексте новой терапевтической стратегией является применение Вальдоксана. В отличие от других антидепрессантов Вальдоксан обладает инновационным нейрохимическим механизмом действия, так как является агонистом MT_1 и MT_2 мелатонинергических рецепторов и селективным антагонистом серотониновых $5-HT_{2C}$ рецепторов. Вальдоксан впервые был упомянут в литературе в 1992 г. в числе ряда синтетических нафталиновых аналогов мелатонина. Он был разработан как препарат, легко проникающий через гематоэнцефалический барьер и синхронизирующий циркадианный ритм^{7,8}. Антидепрессивный эффект Вальдоксана связывают преимущественно с одновременным синергическим взаимодействием с мелатонинергическими и $5-HT_{2C}$ рецепторами⁹. Такое синергическое действие согласуется с физиологическими циркадианными ритмами, поскольку мелатонинергические эффекты преобладают в ночное время, а серотонинергические — в течение дня¹⁰. Данные клинических исследований¹¹⁻¹⁷ свидетельствуют, что в сравнении с плацебо Вальдоксан обладает антидепрессивными и антиангедоническими свойствами, купирует проявления тревоги, связанные с депрессией, и быстро редуцирует симптомы депрессии. Кроме того, профиль переносимости и безопасности Вальдоксана включает минимальный риск половой дисфункции¹⁸, отсутствие симптомов отмены¹⁹ и улучшение качества сна^{20,21}.

Главной целью исследования было сравнение эффективности воздействия Вальдоксана (агомелатин) и хорошо известного антидепрессанта класса ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) венлафаксина XR на ангедонию у пациентов с большим депрессивным расстройством. Дополнительной целью была сравнительная оценка антидепрессивного и анксиолитического эффектов.

Материалы и методы

ПАЦИЕНТЫ

В исследование включались амбулаторные пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозом БДР по критериям Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, 4-я редакция (American Psychiatry Association, 2000), установленным в результате Структурированного клинического интервью для Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, 4-я редакция (SCID-I).

Все включенные пациенты дали письменное информированное согласие. Отбор пациентов начался в январе и завершился в ноябре 2010 г. Предусматривались следующие критерии исключения: наличие общемедицинского заболевания, которое могло помешать оценке лекарственной терапии или представлять опасность для здоровья пациента (например, цирроз, почечная недостаточность, нестабильная артериальная гипертензия или гипотензия, сахарный диабет, судорожные состояния), биполярное расстройство, шизофрения,

шизоаффективное расстройство, расстройство пищевого поведения, обсессивно-компульсивное расстройство, зависимость от психоактивных веществ, сопутствующая терапия другими антидепрессантами (в этом случае требовался 7-дневный период отмывки), беременность, кормление грудью или неэффективные средства контрацепции. Исследование было одобрено этическим комитетом учреждения и проводилось в соответствии с принципами качественной клинической практики и Хельсинской декларации (от 1964 г. и следующие редакции). От всех участников было получено письменное информированное согласие до включения в исследование.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

8-недельное открытое с параллельными группами, предварительное исследование проводилось на двух клинических базах: Университет «G. D'Annunzio» в г. Чиети и Клиника нейропсихиатрии «Villa Maria Pia» в Риме. Собранные у всех пациентов медицинская информация и данные семейного анамнеза фиксировались в специальных регистрационных картах исследования. В исследовании участвовали амбулаторные пациенты с БДР. Для пациентов, принимавших антидепрессанты (ТЦА, ИМАО, СИОЗС или другие антидепрессанты новых поколений), предусматривался 7-дневный период отмывки перед включением в исследование.

После скрининговой оценки соответствия критериям включения пациентам методом рандомизации назначалась терапия Вальдоксаном в дозе 25 мг/сут ($n=30$) или венлафоксином 75 мг/сут ($n=30$). В группе Вальдоксана доза 25 мг/сут назначалась однократно вечером. В отсутствие клинического эффекта и по усмотрению клинициста через 2 недели терапии допускалось повышение дозы до 50 мг/сут, однократно в сутки. В группе венлафоксина доза 75 мг/сут назначалась однократно в сутки. В отсутствие клинического эффекта и по усмотрению клинициста через 2 недели терапии допускалось повышение дозы до 150 мг/сут, однократно в сутки. Рандомизация была неадаптированной, сбалансированной и стратифицированной по центру. После включения интерактивная компьютерная система присваивала пациенту специальный номер.

Медицинское обследование проводилось врачами исходно (T0), затем через 1 (T1), 2 (T2) и 8 (T3) недель терапии и включало регистрацию витальных показателей, всех препаратов сопутствующей терапии и оценку тяжести всех нежелательных явлений. Оценка терапии по редукции баллов ангедонии (Шкала Снай-

та-Гамильтона [SHAPS])²², депрессии и тревоги (Шкала депрессии Гамильтона [HAM-D]; Шкала тревоги Гамильтона [HAM-A])^{23,24} проводилась на визитах T1, T2 и T3.

В начале и по завершении периода терапии проводилась общая клиническая оценка с определением показателя общего улучшения (Шкала общего клинического впечатления [CGI]).

ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В соответствии с целями исследования главной конечной точкой было улучшение баллов ангедонии (SHAPS), в первую очередь – сравнение финальных баллов по завершении периода терапии (8 недель, T3) и стартовых баллов (T0). Дополнительной конечной точкой было общее клиническое улучшение (CGI) и редукция депрессивных и тревожных симптомов по баллам шкал HAM-D и HAM-A соответственно, на визите T3. Показатели безопасности включали электрокардиограмму, анализ мочи, гематологические и биохимические анализы крови (включая оценку ферментов печени) в начале и в конце исследования. На основании сообщенных пациентами нежелательных явлений оценивались безопасность и переносимость.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Главный и дополнительные анализы эффективности проводились в общей выборке терапии (intent-to-treat), в которую включались все рандомизированные пациенты, принявшие минимум 1 дозу исследуемого препарата. Тесты Стьюдента t и χ^2 использовались для сравнения социодемографических и клинических показателей. Психометрические показатели, стартовые и на каждом визите, оценивались ковариационным анализом для повторных измерений с методом замещения недостающего значения предыдущим (last-observation-carried-forward). В ковариационном анализе использовались баллы шкал SHAPS, HAM-D, HAM-A и CGI на разных визитах исследования для выявления достоверных изменений. Тесты были 2-сторонними, достоверность была установлена на уровне $P < 0.05$.

Результаты

ПАЦИЕНТЫ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

В скрининге участвовали 92 пациента, из них 32 были исключены из исследования (рис. 1). 60 пациентов были включены и рандомизированы для терапии венлафаксином или Вальдоксаном (по 30 пациентов в каждой группе). Достоверных различий в стартовых показателях пациентов, не прошедших скрининг, и пациентов, включенных в исследование, не обнаружено. Средний возраст в выборке (61% женского пола) составил 40.2 лет (SD, 9.4 лет). Группы рандомизированных пациентов не различались ни по демографическим показателям, ни по стартовым баллам ангедонии (SHAPS), депрессии (HAM-D) и тревоги (HAM-A). Число перенесенных ранее эпизодов (Вальдоксан, 2.6 против венлафаксин, 2.5) и длительность (в месяцах) текущего эпизода (Вальдоксан, 3.2 [SD, 2.2] против венлафаксин, 3.3 [SD, 2.4]) были одинаковыми в обеих группах.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В группе Вальдоксана отмечалась достоверная редукция стартовых (T0) баллов SHAPS ($P < 0.001$), HAM-D ($P < 0.001$) (рис. 2) и HAM-A ($P < 0.005$) в финальных оценках (T3). Только баллы SHAPS достоверно снижались уже по завершении 1 недели терапии (T1) ($P < 0.05$). Сходным образом, в группе венлафаксина отмечалась редукция средних баллов SHAPS ($P < 0.5$), HAM-D ($P < 0.001$) (рис. 2) и HAM-A ($P < 0.001$). Средние изменения стартовых баллов в финальных оценках в двух группах пациентов представлены на рис. 3.



Рис. 1. Распределение пациентов в группах терапии.

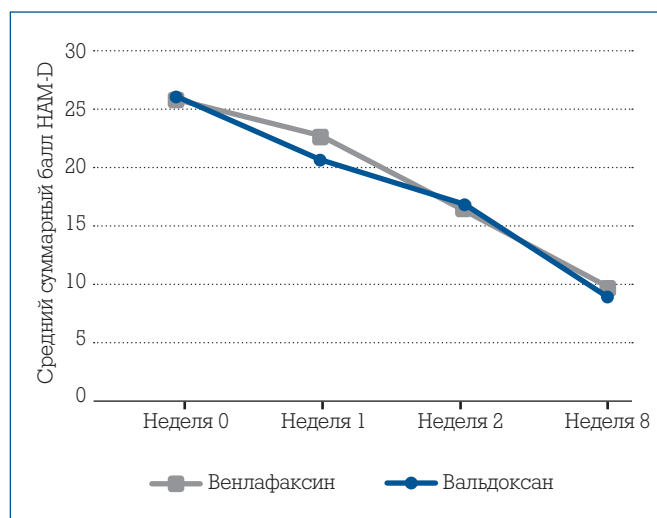


Рис. 2. Уменьшение суммарного балла по Шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) при терапии Вальдоксаном и венлафаксином.

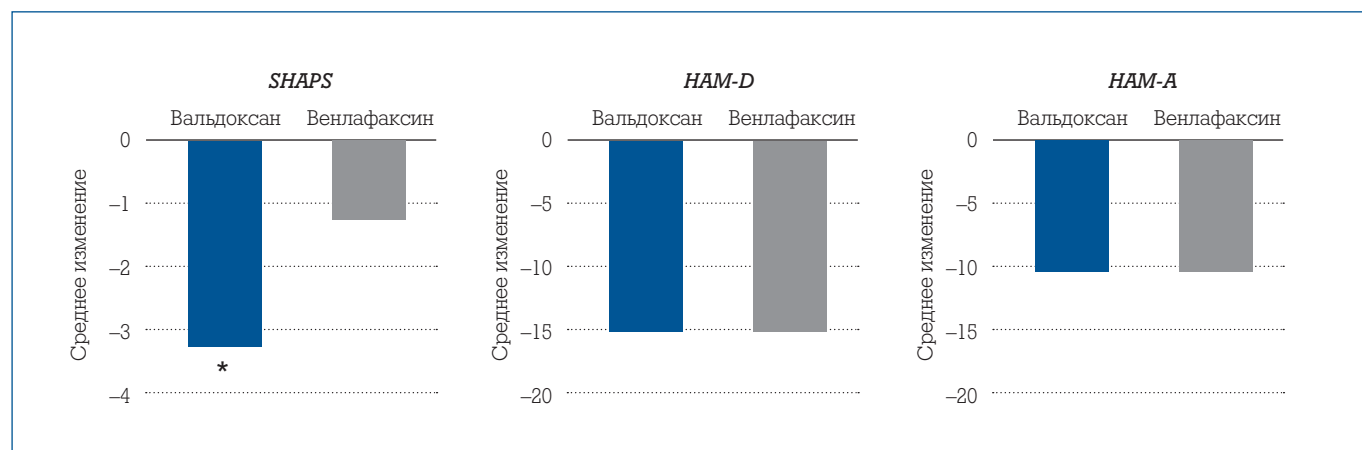


Рис. 3. Средние изменения стартовых баллов Шкалы удовольствия Снайта-Гамильтона (SHAPS) для оценки ангедонии, Шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) и Шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A) в финальных оценках (T3). * $P < 0.01$

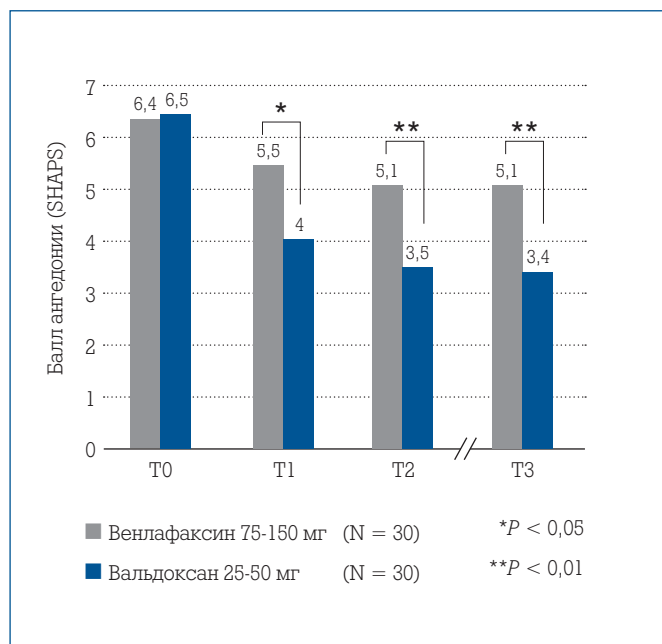


Рис. 4. Баллы ангедонии на визитах у пациентов, получавших терапию Вальдоксаном или венлафаксином.

Достоверные различия между группами выявлены в баллах SHAPS (**рис. 4**), но отсутствовали в баллах HAM-D и HAM-A.

Пациенты, получавшие Вальдоксан, обнаруживали статистически достоверное улучшение в баллах шкалы CGI ($t = 2.94$; $P < 0.05$). В группе венлафаксина улучшение не было статистически достоверным ($t = 1.44$; $P = 0.18$).

Обсуждение

В этом исследовании с участием пациентов с БДР установлена сопоставимость антидепрессивного эффекта Вальдоксана и ИОЗСН венлафаксина в течение 8-недельного периода терапии. Что касается ангедонии, главного критерия эффективности в общей выборке терапии, обнаружено превосходство Вальдоксана с достоверно более высокой эффективностью в сравнении с венлафаксином на неделях 1 и 8, подтвержденное более выраженной редукцией баллов шкалы SHAPS.

Вальдоксан обеспечивал достоверно более выраженное улучшение по баллам CGI на момент финальной оценки в сравнении с венлафаксином, который известен высокой антидепрессивной активностью и эффективностью²⁵.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИСКЛЮЧЕНИЕ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Не обнаружено статистически достоверных различий между группами Вальдоксана и венлафаксина в долях пациентов, завершивших исследование: 27 в группе Вальдоксана, 21 в группе венлафаксина. Типичные нежелательные явления (независимо от их связи с терапией) отмечались у 1 (3.2%) пациента в группе Вальдоксана и у 11 (39.2%) пациентов в группе венлафаксина. Всего преждевременно выбыли из исследования по причине нежелательных явлений 3.2% ($n = 1$) пациентов в группе Вальдоксана и 17.8% ($n = 5$) пациентов в группе венлафаксина. Тошнота и рвота ($n = 6$), головокружение ($n = 2$) и артериальная гипотензия ($n = 3$) были наиболее частыми побочными эффектами в группе венлафаксина, из них в 5 случаях тошнота и рвота были причиной преждевременного исключения из исследования. Нарушение сознания ($n = 1$) было нежелательным явлением, которое стало причиной преждевременного исключения из исследования в группе Вальдоксана. Клинически значимых различий между группами в средних изменениях стартовых витальных показателей, параметров электрокардиограммы, гематологических и биохимических (включая печеночные ферменты) показателей не обнаружено. Средние изменения стартовых значений массы тела на момент завершения терапии составили -0.2 кг в группе Вальдоксана, $+1.5$ в группе венлафаксина.

После завершения терапии не наблюдалось никаких побочных эффектов, связанных с отменой препаратов, ни в одной из групп.

Это первое исследование влияния Вальдоксана на ангедонию с активным препаратом сравнения. В предыдущем открытом исследовании¹⁶ также была показана эффективность Вальдоксана в терапии ангедонии. Ангедония (термин впервые введен Ribot²⁶), определяемая как неспособность испытывать удовольствие, представлена как симптом при разных психических расстройствах, а также как личностная черта²⁷. Ангедония считается ключевым критерием диагностики депрессии и рассматривается как потенциальный конституциональный маркер предрасположенности к депрессии²⁸. Кроме того, ангедония представляет собой ядерный психопатологический симптом и терапевтическую мишень при алкогольной зависимости^{29,30}, ко-

торая часто коморбидна депрессивным расстройствам, а также относится к важным проявлениям алкогольной абстиненции³¹.

Следовательно, эффективность Вальдоксана в отношении ангедонии особенно важна для терапии пациентов с признаками ангедонии.

Хотя в исследованиях *in vivo* показано, что Вальдоксан повышает уровни дофамина во фронтальной коре, мы не обнаружили в доступной литературе данных о влиянии Вальдоксана на функцию дофамина в *nucleus accumbens*¹⁷. Поэтому необходимы дополнительные исследования эффектов Вальдоксана на дофаминергические системы.

Тем не менее, что касается других антидепрессантов, специфичный эффект ресинхронизации циркадианных ритмов может влиять на гедонистические свойства^{32,33}. Однако это лишь гипотеза, требующая подтверждения в соответствующих исследованиях.

Вальдоксан обладает более благоприятным профилем безопасности, чем венлафаксин. В группе Вальдоксана пациенты реже преждевременно выбывали из исследования из-за нежелательных явлений. Особенно следует отметить, что терапия Вальдоксаном реже сопровождалась тошнотой, рвотой и головокружением.

Редукция баллов ангедонии уже на 1-й неделе терапии Вальдоксаном также является полезным свойством Вальдоксана, особенно учитывая более медленное развитие эффекта современных антидепрессантов.

Результаты этого следует интерпретировать с осторожностью в связи с определенными методологическими ограничениями. Во-первых, малый объем выборки, не позволяющий дать окончательного заключения. Во-вторых, открытый метод терапии, в определенной степени снижающий надежность результатов.

Гибкий режим дозирования, использованный в этом исследовании для назначения венлафаксина, соответствует среднему интервалу доз, рекомендованных для амбулаторных пациентов в европейских странах. Выбор венлафаксина, хорошо известного антидепрессанта, и ограничение его суточной дозы 150 мг, что существенно ниже максимальной рекомендуемой дозы 225 мг/сут, основан на опыте предыдущих сравнительных исследований Вальдоксана и венлафаксина, в которых использовался именно такой режим дозирования^{34,35}. Однако мы не можем исключить возможности того, что у некоторых пациентов можно было достичь более выраженного эффекта при назначении более высокой дозы венлафаксина.

Таким образом, Вальдоксан обеспечивает достоверно более выраженную эффективность воздействия на ангедонию и сопоставимый антидепрессивный эффект в сравнении с ИОЗСН венлафаксином у пациентов с БДР. Оригинальный эффект Вальдоксана на ангедонию определяет инновационное дополнительное свойство для препаратов класса антидепрессантов.

Литература

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008:43-51.
2. Spijker J, Bijl RV, de Graaf R, et al. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103:122-130.
3. Taylor DJ, Walters HM, Vittengl JR, et al. Which depressive symptoms remain after response to cognitive therapy of depression and predict relapse and recurrence? *J Affect Disord*. 2010;123:181-187.
4. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, et al. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;58:843-853.
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1905-1917.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-3105.
7. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1822-1831.
8. Yous S, Andrieux J, Howell HE, et al. Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor. *J Med Chem*. 1992;35:1484-1486.
9. Papp M, Gruca P, Boyer PA, et al. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:694-703.
10. Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther*. 2006;110:135-370.
11. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:239-247.
12. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16:93-100.
13. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, an MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10:661-673.
14. Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:135-144.
15. Carney RM, Shelton RC. Agomelatine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:2411-2419.
16. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R, et al. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25:109-114.
17. De Berardis D, Di Iorio G, Acciavatti T, et al. The emerging role of melatonin agonists in the treatment of major depression: focus on agomelatine. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10:119-132.
18. Sapetti A. Agomelatine: an antidepressant without deterioration of sexual response. *J Sex Marital Ther*. 2012;38:190-197.
19. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19:271-280.
20. Lam RW. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21:25-29.
21. Kupfer DJ. Depression and associated sleep disturbances: patient benefit with agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(suppl 5):639-643.
22. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, et al. A scale for the assessment of hedonic tone: the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry*. 1995;167:99-103.
23. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol*. 1959;32:50-55.
24. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
25. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med*. 2005;353:1819-1834.
26. Ribot T. *La Psychologie Des Sentiments*. Paris, France: Felix Alcan; 1896.
27. Loas G, Pierson A. Anhedonia in psychiatry: a review. *Ann Med Psychol*. 1989;147:705-717.
28. Meehl PE. Hedonic capacity: some conjectures. *Bull Menninger Clin*. 1975;39:295-307.
29. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs naltrexone. *J Psychopharmacol*. 2009;23:123-129.
30. Martinotti G, Andreoli S, Reina D, et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of anhedonia, melancholic and negative symptoms in alcohol dependent subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(4):953-958.
31. Martinotti G, Di Nicola M, Reina D, et al. Alcohol protracted withdrawal syndrome: the role of anhedonia. *Subst Use Misuse*. 2008;43:271-284.
32. Farina B, Della Marca G, Mennuni G, et al. The effects of reboxetine on human sleep architecture in depression: preliminary results. *J Affect Disord*. 2002;71:273-275.
33. Coogan AN, Thome J. Chronotherapeutics and psychiatry: setting the clock to relieve the symptoms. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:40-43.
34. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):329-333.
35. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1723-1732.

Вальдоксан®

Агомелатин

Первый мелатонинергический антидепрессант

Состав: Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг Вальдоксана.

Показания к применению: Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых.

Описание: Антидепрессант. Агонист мелатониновых рецепторов (MT₁ и MT₂) и антагонист серотониновых 5HT_{2c} рецепторов. Не влияет на внеклеточные уровни серотонина. 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 Вальдоксану 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 Вальдоксана. Препарат может оказывать влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами. **Рекомендуется контролировать функцию печени в начале терапии, через 3, 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.

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