

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Место агомелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца

Наталья Юрьевна Шимохина<sup>1,3\*</sup>, Марина Михайловна Петрова<sup>1</sup>,  
Андрей Анатольевич Савченко<sup>1,2</sup>, Марина Сергеевна Черняева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Россия 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Сибирское отделение Российской  
академии наук. Россия 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

<sup>3</sup> Красноярская краевая межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи  
им. Н. С. Карповича. Россия 660062, Красноярск, ул. Курчатова, 17

По данным Всемирной организации здравоохранения тревожно-депрессивные расстройства будут второй по значимости причиной инвалидности к 2020 г. Обзор посвящен современным представлениям о патофизиологии депрессии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и возможностям антидепрессивной терапии. Дан анализ зарубежных и отечественных исследований, посвященных эффективности и безопасности применения агомелатина у больных, как с хронической ишемической болезнью сердца, так и у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. Рассмотрены различные точки зрения, свидетельствующие о необходимости дальнейших исследований для оценки краткосрочных и долгосрочных эффектов антидепрессантов у пациентов с ИБС в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами.

**Ключевые слова:** тревога, депрессия, ишемическая болезнь сердца, антидепрессанты, агомелатин.

**Для цитирования:** Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А., Черняева М.С. Место агомелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):116-123. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-116-123>

### Agomelatine in the Treatment of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Ischemic Heart Disease

Natalia Yu. Shimohina<sup>1,3\*</sup>, Marina M. Petrova<sup>1</sup>, Andrey A. Savchenko<sup>1,2</sup>, Marina S. Chernyaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenyetsky  
Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
Partizana Zheleznyaka ul. 3G, Krasnoyarsk, 660022 Russia

<sup>3</sup> Krasnoyarsk Regional Inter-District Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich  
Kurchatova ul. 17, Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660062 Russia

According to the World Health Organization, anxiety and depressive disorders will be the second leading cause of disability by 2020. The review is devoted to the modern concepts of the pathophysiology of depression in patients with ischemic heart disease (IHD) and to the possibilities of antidepressant therapy. The paper presents analysis of international and domestic researches devoted to efficiency and safety of agomelatine in patients both with chronic IHD and with unstable angina and acute myocardial infarction. The review also discusses different points of view, indicating the need for further studies to evaluate the short and long term effects of antidepressants in patients with IHD in combination with anxiety and depressive disorders.

**Keywords:** anxiety, depression, ischemic heart disease, antidepressants, agomelatine.

**For citation:** Shimohina N.Yu., Petrova M.M., Savchenko A.A., Chernyaeva M.S. Agomelatine in the Treatment of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Ischemic Heart Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):116-123 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-116-123>

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): [doctorkardiolog99@rambler.ru](mailto:doctorkardiolog99@rambler.ru).

Received / Поступила: 19.09.2016

Accepted / Принята в печать: 16.12.2016

## Введение

Недавние исследования предлагают специалистам убедительные доказательства значительного вклада в патогенез и тяжесть ишемической болезни сердца (ИБС) психоэмоциональных факторов, в первую очередь таких, как депрессия, тревога, личностные факторы и черты характера, социальная изоляция и хронический стресс [1,2]. Патологические механизмы, лежащие в основе отношений между этими факторами и сердечно-сосудистыми заболеваниями, можно разделить на поведенческие механизмы, в результате чего психосоциальные условия способствуют более высокой частоте неблагоприятных для здоровья поведенческих стереотипов, таких как плохое питание и курение, и прямых патологических механизмов, таких как нейроэндокринные нарушения и активация системы гемостаза [3]. Множество исследований, проведенных на животных, показали, что хронический психологический стресс может привести, вероятно, посредством гиперактивации симпатической нервной системы, к дестабилизации течения атеросклероза коронарных артерий (преимущественно за счет эндотелиальной дисфункции) и даже возникновению инфаркта миокарда. Психологический стресс вызывает стойкую дисфункцию яичников, гиперкортизолемию и чрезмерную активацию симпатoadrenalовой системы в перерывах у женщин, что приводит к ускоренному развитию атеросклероза [4].

Острый психологический стресс может вызывать ишемию миокарда, способствовать развитию аритмии, а также приводить к гиперкоагуляции крови, стимулируя активацию тромбоцитов. У больных с атеросклерозом коронарных артерий острый стресс может провоцировать возникновение внезапного сужения (спазма) коронарных артерий, наиболее вероятно – посредством дисфункции эндотелия [5].

Гиперреактивность симпатической нервной системы, вызванная психоэмоциональными нарушениями, проявляется в повышении частоты сердечных сокращений, возникновении аритмий, подъеме артериального давления. Имеются данные, указывающие на участие гиперреактивности симпатической нервной системы в ускорении процессов развития коронарного и церебрального атеросклероза [6].

## Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания

Учитывая, что распространенность депрессии среди населения достигает 17%, неудивительно, что заболевания сердечно-сосудистой системы и аффективные нарушения часто встречаются совместно. Эти состояния вызывают значительное снижение качества жизни пациента и ложатся тяжелым экономическим бременем на общество. Ассоциация депрессии и ИБС от-

мечалась много лет назад. В 1910 г. сэр Уильям Ослер описал своего типичного пациента со стенокардией как «человека, двигатель которого всегда включен на полный вперед» [7].

Для диагностики депрессии используются психометрические шкалы и стандартизованные клинические опросники. В типичных ответах присутствует подавленное настроение и заметное снижение интереса во всех видах деятельности, продолжающиеся, по крайней мере в течение двух нед, и сопровождающиеся четырьмя из дополнительных симптомов: изменение аппетита, нарушения сна, утомляемость, психомоторная заторможенность или возбуждение, чувство вины или бесполезности, проблемы с концентрацией внимания и мыслями суицидального характера [8]. Важно использовать эти простые, но вместе с тем достоверные анкеты для диагностики депрессии в учреждениях первичного звена здравоохранения.

Повышенный риск неблагоприятного течения ИБС был описан не только у больных с депрессией, но и у пациентов с незначительно выраженными симптомами депрессии и тревогой [9]. Так, в когорте из 2832 пациентов, участвовавших в Национальной медицинской экспертизе (средняя продолжительность наблюдения составила 12,4 лет), не имевших сердечно-сосудистых заболеваний в начале исследования, у 11% была выявлена клинически выраженная депрессия, у 10,8% – умеренно выраженная и у 2,9% – тяжелая депрессия. Наибольшее распространение депрессивные симптомы имели среди женщин, чернокожих, менее образованных лиц, не состоящих в браке, курильщиков или физически неактивных. По итогам наблюдения относительный риск фатальной сердечно-сосудистой катастрофы у пациентов с незначительно, умеренно и значительно выраженными симптомами депрессии составил 1,5 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,0-2,3]; 1,6 [95% ДИ 1,0-2,5] и 2,1 [95% ДИ 1,1-3,9], соответственно. Тревожно-депрессивные симптомы также ассоциировались с повышенным риском нефатального сердечно-сосудистого события [9].

Ford D.E. с соавторами провели проспективное исследование, включившее 1190 мужчин студентов-медиков (наблюдение продолжалось в течение 40 лет), среди которых кумулятивная частота клинически выраженной депрессии составила 12% [10]. Мужчины, имевшие клинически выраженную депрессию, в итоге имели значительно более высокий риск последующего инфаркта миокарда, чем мужчины без депрессии, отношение рисков было 2,2 [95% ДИ 1,2-3,8] и 0,8 [95% ДИ 0,2-3,5], соответственно. Следует отметить, что повышенный риск, связанный с клинически выраженной депрессией для развития инфаркта миокарда сохранялся даже через 10 лет после возникновения пер-

вого депрессивного эпизода. Авторы заключили, что клинически выраженная депрессия оказалась независимым фактором риска для развития острого сердечно-сосудистого события в течение нескольких десятилетий после начала клинических проявлений депрессии. Авторы другого исследования, включавшего 5201 человека с продолжительностью наблюдения в течение 6 лет, утверждают, что высокие уровни симптомов депрессии были независимым фактором риска смертности среди пожилых людей. Авторы предположили, что истощение мотивации вместе с жизненной усталостью, а также снижение эмоциональности может быть ключевым моментом для реализации механизма повышенной смертности у пациентов с депрессией.

В исследовании, проведенном Carney R.M. с соавт. среди больных с ангиографически доказанным атеросклерозом коронарных артерий, но без признаков инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, распространенность депрессии была примерно 18% [11]. В других работах установлено, что 25% пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, имели тяжелую, часто рецидивирующую депрессию [4]. В последнее время растет число исследований, доказывающих негативное влияние депрессии на прогноз у пациентов с ИБС, особенно у больных после инфаркта миокарда. Следует отметить, что не только клинически выраженная депрессия оказывает влияние на пациентов с ИБС, но и повышенная тревога имеет влияние на исход сердечно-сосудистого заболевания, независимо от сопутствующей депрессии. Это открытие было подтверждено в исследованиях у пациентов, перенесших инфаркта миокарда, у которых смертность увеличилась в зависимости от степени выраженности аффективных нарушений [12-14].

Влияние депрессии на прогноз заболевания было установлено у пациентов с дисфункцией левого желудочка и перенесенным инфарктом миокарда и оказалось значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности в течение первого года среди женщин, а также мужчин, перенесших инфаркт миокарда, независимо от других факторов риска [15]. Одно объяснение повышенного риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с депрессией обнаружено в исследовании, проведенном Carney R.M. и Freedland K.E. Показана повышенная распространенность желудочковой тахикардии во время 24-часового мониторинга электрокардиограммы у данной группы больных в сравнении с больными ИБС без депрессии [16]. Было показано, что постановка диагноза депрессии до операции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, является независимым фактором риска, связанным с более высокой частотой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий после операции.

Психэмоциональные механизмы, посредством которых депрессия оказывает негативное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний, связаны с несоблюдением таких модифицируемых факторов, как отказ от курения, соблюдение пациентом врачебных рекомендаций, отсутствие контроля гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом. Кроме того, депрессия оказывает воздействие на функциональную активность тромбоцитов, вызывая их гиперактивацию, вызванную повышенными уровнями фактора тромбоцитов 4 и  $\beta$ -тромбоглобулина, увеличением содержания серотонина в тромбоцитах и снижением реактивности тромбоцитов в ответ на аденозиндифосфат [17,18]. Было высказано предположение, что гиперкортизолемиа и повышенные уровни кортикотропин-рилизинг фактора могут быть дополнительными патофизиологическими механизмами, связанными с негативным влиянием депрессии на исход ИБС. Кроме того, у пациентов с сопутствующей депрессией при отсутствии других факторов риска установлена дисфункция эндотелия, обычно связанная с обострением ИБС. Данные ряда исследований показали, что связь между депрессией и ИБС может быть обусловлена изменениями в иммунной системе и активацией маркеров воспаления: так, пациенты с депрессией имеют более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов, которые играют важную роль в процессах атерогенеза. Недавние исследования показали прямые ассоциации между уровнем депрессии и концентрации СРБ у пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда [2,17,19]. Таким образом, можно утверждать, что гиперактивация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция, активация воспалительных маркеров, а также нарушение сердечного ритма могут рассматриваться в качестве возможных связей между депрессией и ИБС [6].

### **Лечение депрессии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Когнитивно-поведенческая терапия благоприятно влияет на симптомы тревоги и депрессии у пациентов с ИБС, снижая, таким образом, степень неблагоприятного сердечно-сосудистого риска [20]. Вместе с тем, не установлено никакого существенного различия в выживаемости пациентов (частоте смертности и рецидива инфаркта) по итогам наблюдения, составившего 29 мес, между обычным лечением и когнитивно-поведенческой терапией [21]. Это не значит, конечно, что пациентам с ИБС и депрессией не следует обеспечивать эмоциональную поддержку путем проведения специализированных реабилитационных программ.

Открытие трициклических антидепрессантов (ТЦА) стало вехой в лечении депрессии. Тем не менее, не-

смотря на несомненную эффективность ТЦА, вскоре стало очевидно, что их антихолинергические и антигистаминные побочные эффекты неприемлемы у больных с ИБС. В течение многих лет фармакологическое лечение пациентов с депрессией и стабильным течением ИБС было основано на применении трициклических антидепрессантов (ТЦА), таких как amitриптилин, имипрамин, нортриптилин, дезипрамин и доксепин [22,23]. Однако применение ТЦА может иметь ряд негативных осложнений, не позволяющих назначать их больным с ИБС и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами. В частности, трициклические антидепрессанты могут вызывать ортостатический коллапс, также у ТЦА наблюдаются нежелательные антихолинергические эффекты, кроме того, данная группа препаратов обладает проаритмогенным действием [3,24].

С целью нивелирования этих побочных эффектов были разработаны новые антидепрессанты с более селективным механизмом действия. В отличие от трициклических антидепрессантов селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) имеют минимальные побочные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы и не оказывают существенного влияния на сердечную проводимость. В исследовании, проведенном Nelson J. C. с соавт., сравнивали действие пароксетина и нортриптилина (ТЦА). Оба препарата были одинаково эффективны в снижении симптомов тревоги и депрессии, но пароксетин имел лучшую переносимость и меньшую частоту побочных сердечно-сосудистых эффектов [25]. В работе, проведенной Glassman A.H. с соавт., изучали терапию сертралином у пациентов, перенесших недавно инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию, и было показано, что данный препарат был безопасным и эффективным для лечения рецидивирующих тревожно-депрессивных расстройств [7]. Еще в одном исследовании было показано, что прием сертралина пациентами, перенесшими инфаркт миокарда с сопутствующей депрессией, способствует восстановлению вариабельности сердечного ритма (снижение которого является одним из предикторов неблагоприятного клинического исхода у больных ИБС) [6].

В исследовании Cohen H.W. с соавт. проведено сравнение 2247 пациентов с ИБС и получавших хотя бы один антидепрессант любой группы и 52750 пациентов, не получавших медикаментозной терапии депрессии [22]. По итогам наблюдения через 4,5 года пациенты, принимавшие антидепрессанты, имели более чем двукратный риск развития инфаркта миокарда (отношение рисков составило 2,2 [95% ДИ 1,3-3,7]), по сравнению с пациентами, не принимавшими медикаменты для лечения депрессии. У пациентов, принимавших ТЦА и СИОЗС, относительные риски были 2,2 [95% ДИ 1,2-3,8] и 0,8 [95% ДИ 0,2-3,5], соот-

ветственно. Результаты этого мета-анализа не выявили никакой связи между использованием СИОЗС и риском возникновения ИБС. В случае приема ТЦА связь с повышенным риском развития ишемической болезни сердца наблюдалась только в исследованиях случай-контроль, а не в когортных исследованиях. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для оценки краткосрочных и долгосрочных эффектов антидепрессантов у пациентов с ИБС [26]. В группе пациентов, принимавших СИОЗС, такой корреляции не было обнаружено. Вместе с тем, в исследовании, проведенном Meier C.R. с соавт., применение СИОЗС существенно не влияло на риск развития первичного инфаркта миокарда у пациентов, не имеющих других факторов сердечно-сосудистого риска, кроме депрессии [27].

Больные ИБС и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами имеют более низкое качество жизни, им необходимы скрининг на психосоциальные факторы риска и терапия антидепрессантами [24,27]. На сегодняшний день есть только ограниченные данные рандомизированных исследований, указывающие на эффективное снижение сердечно-сосудистого риска, заболеваемости и смертности на фоне терапии антидепрессантами, в целом же из-за малого количества исследований эффективность лечения антидепрессантами больных ИБС остается неопределенной [28-30]. Необходимы большие клинические исследования, посвященные определению оптимальной терапии пациентов с ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами. Таким образом, в настоящее время есть серьезная потребность в дальнейшем поиске и изучении новых антидепрессантов у больных ИБС.

Так называемая катехоламин- и серотонин дефицитная гипотеза, постулирующая дефицит 12 моноаминов (в частности, норадреналина и серотонина) в пределах синаптической щели, играет важную роль в понимании патофизиологии депрессии. Кроме того, важную роль в патофизиологических основах развития депрессии играет дезорганизация циркадных ритмов [31,32].

### **Агомелатин при лечении депрессии**

В последние годы синтезировано и изучено множество агонистов мелатонина. Но только у агомелатина, синтетического агониста мелатониновых MT1 и MT2 рецепторов серотонина, имеются дополнительные активирующие свойства, что, несомненно, представляет собой новый подход к лечению депрессии. Кроме того, агомелатин не обладает способностью вмешиваться в обратный захват серотонина, норадреналина или дофамина в центральной нервной системе (ЦНС). Выше перечис-

ленные свойства делают его фармакологию уникальной среди лицензированных антидепрессантов [33-36].

В клинических испытаниях агомелатин показал высокую эффективность по сравнению с плацебо и хорошую эффективность по сравнению со стандартными антидепрессантами при лечении острой депрессии [37-40]. Клиническая эффективность агомелатина в лечении депрессивных расстройств была впервые изучена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, выполненном Lbo H. с соавт. [41]. 711 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, страдавших выраженным депрессивным расстройством (n=698) и биполярной депрессией (n=13), принимали агомелатин, пароксетин либо плацебо. После обязательного 1-недельного приема плацебо-периода пациенты были рандомизированы на: прием агомелатина – 1 мг или 5 мг или 25 мг 1 р/д в вечернее время, или прием пароксетина 20 мг/д утром или прием плацебо в течение 8 нед исследования. В результате агомелатин показал статистически значимое превосходство в лечении всех пациентов по сравнению с группой плацебо. Последующие анализы в лечебных группах агомелатина показали четкую эффективность терапии только в группе пациентов, получавшей 25 мг/сут, в то время как эффективность дозы 1 и 5 мг/д не отличалась от плацебо. Время первого ответа на терапию было значительно короче в группе пациентов, принимавших агомелатин в дозе 25 мг/д (уже через 2 нед лечения) в отличие от пароксетина, эффективность которого наблюдалась только после 4 нед лечения.

Исходя из уникальной фармакологии агомелатина можно было предположить, что он будет превосходить СИОЗС по безопасности и переносимости, однако результаты выполненных исследований неоднозначны. Вместе с тем, в мета-анализе выполненном Singh S.P. с соавт., включавшем девять двойных слепых рандомизированных исследований с участием 3943 пациентов с тяжелой депрессией, агомелатин в дозе  $\geq 25$  мг/сут был эффективнее плацебо, а в сравнении с другими антидепрессантами (пароксетин, флуоксетин, сертралин, венлафаксин) он показал небольшое превосходство. Однако полученные результаты являются клинически значимыми [42]. Эффективность и переносимость агомелатина при лечении тяжелой депрессии в сравнении с плацебо была изучена в мета-анализе, проведенном Koesters M. с соавт., включавшем 13 исследований. Терапия агомелатином была значимо эффективнее плацебо в девяти исследованиях [99% ДИ 2,29-0,73], в трех – не получено значимого превосходства агомелатина в сравнении с плацебо [99% ДИ 0,41-1,48]. Однако в последних наблюдались противоречивые результаты, и они так и не были опубликованы [43]. Высокую эффективность и безопасность в

сравнении с СИОЗС и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) агомелатин продемонстрировал у пациентов с тяжелой депрессией в мета-анализе, выполненном Huang K.L. с соавт., включавшем шесть исследований с участием 1871 пациента. Агомелатин превосходил СИОЗС как при лечении острой депрессии, так и в период ремиссии ([95% ДИ 1,02-1,15] и [95% ДИ 1,01-1,24] соответственно). Частота отказа от терапии агомелатином из-за неэффективности не отличалась от таковой при лечении СИОЗС и СИОЗСиН [95% ДИ 0,42-1,28]. В сравнении с СИОЗС и СИОЗСиН реже наблюдалось прекращение терапии агомелатином вследствие побочных эффектов [95% ДИ 0,25-0,57] [44]. В мета-анализе, выполненном Taylor D. с соавт., включавшем 20 исследований с участием 7460 пациентов, агомелатин был значительно эффективнее в сравнении с плацебо [95% ДИ 0,12-0,35], и показал одинаковую эффективность в сравнении с другими стандартными антидепрессантами [45].

Секреция мелатонина имеет строгий циркадный ритм и регулируется посредством каскада реакций с участием цАМФ. Некоторые исследования показали положительные эффекты мелатонина для лечения нарушений сна [46-48], но применение мелатонина ограничено его низкой биодоступностью. На сегодняшний день агомелатин имеют самую большую клиническую базу из всех синтетических агонистов МТ1 и МТ2 мелатониновых рецепторов. В отличие от мелатонина агомелатин обладает способностью к антагонизму к рецепторам серотонина (5-НТ2С) в центральной нервной системе [49,50].

Клиническая эффективность агомелатина при большой депрессии была подтверждена в дальнейших рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. Так, в исследовании, опубликованном Kennedy S.H., Emsley R., 37212 амбулаторных пациентов получали агомелатин в дозе 25 мг/д с возможностью увеличения дозы до 50 мг/д в случае недостаточного эффекта после 2 нед терапии [45,51]. После 6 нед наблюдения агомелатин был значительно эффективнее по сравнению с плацебо. Кроме того, было отмечено значительное уменьшение тяжести заболевания среди пациентов, получавших агомелатин.

В другом двойном слепом исследовании 238 пациентов с умеренной и тяжелой депрессией получали агомелатин в течение 6 нед. Так же допускалось увеличение дозы агомелатина с 25 до 50 мг/д через 2 нед терапии. В итоге – агомелатин был значительно более эффективен по сравнению с плацебо, значительно снижая тяжесть заболевания [52].

Тревожными расстройствами страдают до 20% пациентов с ИБС, у 50% госпитализированных с ин-

фарктом миокарда выявляются тревожные симптомы, что ассоциируется с увеличением числа осложнений в 2,5-5 раза. Наиболее часто встречается генерализованное тревожное расстройство (ГТР), наблюдаемое у 5-12% обследованных лиц [53]. Изучению тревоги уделено несколько меньше внимания по сравнению с количеством исследований, посвященных депрессии. СИОЗС по-прежнему являются препаратами первой линии в терапии ГТР, однако, если проводимое лечение не является эффективным, необходимо рассмотреть возможность назначения другого медикаментозного препарата. В таком случае агомелатин может являться альтернативным препаратом в лечении резистентного тревожного расстройства [54]. В работе, выполненной отечественными исследователями Попониной Т.М. с соавт., агомелатин в сравнении с плацебо способствовал достоверному регрессу не только депрессивной, но и тревожной симптоматики у больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Кроме того, за период наблюдения у пациентов не были зафиксированы такие побочные явления, как ортостатическая гипотензия, удлинение интервала QT, проаритмогенное действие, увеличение частоты сердечных сокращений, что позволило авторам говорить о безопасности назначения агомелатина не только пациентам со стабильной стенокардией, но и при обострении ИБС [55]. В другой отечественной работе, выполненной Гайфуллиной Р.Ф. с соавт., показано, что применение агомелатина оптимизировало психоэмоциональный статус пациентов как с острым инфарктом миокарда, так и у больных с хронической ИБС: частота тревожных расстройств к 14-му дню лечения снизилась с 76,9 до 2,63%, депрессий – с 50 до 7,89% (причем, все оставшиеся случаи были легкой выраженности) [56]. Ограничивает полученные результаты только малый объем выборки выше упомянутых работ, что требует обязательного продолжения исследований в данном направлении.

Эффективность агомелатина была установлена в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании агомелатина в сравнении с пароксетином [37, 57]. В первой части исследования 335 амбулаторных больных с депрессией получали агомелатин в дозе 25 мг/д либо пароксетин 20 мг 1 р/д в течение 12 нед. 192 пациента достигли стойкой ремиссии, частота эффективного ответа на терапию наблюдалась у 52,7% в группе агомелатина и у 61,9% в группе пароксетина, не было выявлено статистически значимых различий между двумя группами.

В исследовании, выполненном Quera-Salva M.A. с соавт., у пациентов с депрессией, получавших агомелатин в дозе 25 мг/сут, полисомнография показала увеличение продолжительности медленного сна и нормализацию его распределения в течение ночи после 6 нед лечения [48]. Кроме того, соматические жалобы и

симптомы, связанные с нарушением сна, существенно снизились на протяжении всего исследования, что свидетельствует о благотворном влиянии агомелатина при лечении депрессии, связанной с нарушением сна. Результаты приведенных выше исследований также показали, что агомелатин может способствовать нормализации нарушенных циркадных ритмов при депрессии без непосредственного седативного эффекта и, следовательно, не нарушая нормального ритма сна [58].

Во всех клинических исследованиях, опубликованных на сегодняшний день, агомелатин имеет лучший профиль безопасности и переносимости среди антидепрессантов, в том числе препаратов группы СИОЗС. Примечательно, что не установлено существенных различий между агомелатином и плацебо по таким сердечно-сосудистым параметрам, как снижение артериального давления, нарушение сердечного ритма, изменение электрокардиограммы [16, 34, 59, 60].

В результате исследования, проведенного Стаценко М., включившего 60 больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда, страдавших также сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью, установлено, что прием агомелатина в дозе 25 мг на ночь в течение 3-х мес наблюдения эффективно устраняет аффективные расстройства и улучшает сон у данных пациентов. Кроме того, на фоне комбинированной терапии с включением агомелатина у пациентов достоверно снизилась частота приступов стенокардии, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, уменьшились проявления вегетативной дисфункции, отмечены благоприятные изменения морфофункциональных параметров сердца, и значимо повысилось качество жизни [61].

В исследовании, проведенном В.Э. Медведевым и А.В. Епифановым, изучалась эффективность терапии агомелатином в дозе 25-50 мг/сут у 30 пациентов с ИБС и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами легкой и средней тяжести. Статистически значимая редукция психопатологических нарушений, наряду с улучшением самочувствия пациентов, наблюдалась авторами с 14-го дня терапии [62].

В исследовании Neun R. с соавт., включавшем 222 пациента старше 65 лет (в том числе 69 больных в возрасте от 75 лет и старше) с впервые диагностированной умеренной или тяжелой депрессией и назначался агомелатин в дозе 25-50 мг/сут в течение 8 нед наблюдения. Отмечено, что агомелатин, по мнению авторов, имеет хорошую клиническую эффективность и уникальный фармакологический профиль, что позволяет применять его в лечении умеренно выраженной и тяжелой депрессии без серьезных побочных эффектов. Это особенно важно в психогериатрии, где полиморбидность пожилых пациентов часто сочетается с высокой частотой неблагоприятных эффектов терапии [63].

## Заключение

Таким образом, тревожно-депрессивные расстройства у больных ИБС ассоциируются с более низким качеством жизни пациентов, требуют частых обращений за медицинской помощью, более высоких социальных расходов, способствуют возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что в конечном итоге приводит к укорочению жизни данных пациентов. Вместе с тем, тревожно-депрессивные расстройства у больных ИБС могут

быть успешно излечены, и агомелатин представляется нам весьма перспективным препаратом и достойной альтернативой широко известным антидепрессантам.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Kop W.J., Synowski S.J., Gottlieb S.S. Depression in heart failure: biobehavioral mechanisms. *Heart Fail Clin.* 2011;7(1):23-38.
2. Pizzi C., Santarella L., Manfrini O., et al. Ischemic heart disease and depression: an underestimated clinical association. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14(7-8):526-37.
3. Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P., Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1365-72.
4. Saran R.K., Puri A., Agarwal M. Depression and the heart. *Indian Heart J.* 2012;64(4):397-401.
5. Garganeeva N.P., Petrova M.M., Evsjukov A.A., et al. The impact of depression on the course of coronary artery disease and quality of life of patients. *Klinicheskaja Medicina*. 2014;92(12):30-7. (In Russ.) [Гарганеева Н.П., Петрова М.М., Евсюков А.А., Штарик С.Ю., Каскаева Д.С. Влияние депрессии на особенности течения ишемической болезни и качество жизни пациентов. *Клиническая Медицина*. 2014;92(12):30-7].
6. Chalmers J.A., Quintana D.S., Abbott M.J., Kemp A.H. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2014;5:80.
7. Smith P.J., Blumenthal J.A. Psychiatric and behavioral aspects of cardiovascular disease: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(10):924-33.
8. Celano C.M., Huffman J.C. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev.* 2011;19(3):130-42.
9. Smulevich A.B. Depression in cardiovascular diseases. *Psichicheskie Rasstrojstva v Obshej Medicine*. 2013;4:4-9. (In Russ.) [Смулевич А.Б. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Психические Расстройства в Общей Медицине*. 2013;4:4-9].
10. Ford D.E., Mead L.A., Chang P.P., et al. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med.* 1998;158(13):1422-6.
11. Freedland K.E., Carney R.M., Rich M.W. Effect of depression on prognosis in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2011;7(1):11-21.
12. Smeijers L., Mostofsky E., Toffler G.H., et al. Association between high levels of physical exertion, anger, and anxiety immediately before myocardial infarction with mortality during 10-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):1083-4.
13. Wrenn K.C., Mostofsky E., Toffler G.H., et al. Anxiety, anger, and mortality risk among survivors of myocardial infarction. *Am J Med.* 2013;126(12):1107-13.
14. Roest A.M., Zuidersma M., de Jonge P. Myocardial infarction and generalised anxiety disorder: 10-year follow-up. *Br J Psychiatry.* 2012;200(4):324-9.
15. Huffman J.C. Review: depression after myocardial infarction is associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events. *Evid Based Ment Health.* 2013;16(4):110.
16. Carney R.M., Freedland K.E. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(Suppl 2):S13-7.
17. Mazereeuw G., Herrmann N., Bennett S.A., et al. Platelet activating factors in depression and coronary artery disease: a potential biomarker related to inflammatory mechanisms and neurodegeneration. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1611-21.
18. Sanner J.E., Frazier L. The role of serotonin in depression and clotting in the coronary artery disease population. *J Cardiovasc Nurs.* 2011;26(5):423-9.
19. Serrano C.V. Jr, Setani K.T., Sakamoto E., et al. Association between depression and development of coronary artery disease: pathophysiologic and diagnostic implications. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:159-64.
20. Blumenthal J.A. New frontiers in cardiovascular behavioral medicine: comparative effectiveness of exercise and medication in treating depression. *Cleve Clin J Med.* 2011;78(Suppl 1):S35-S43.
21. Mavrides N., Nemeroff C. Treatment of depression in cardiovascular disease. *Depress Anxiety.* 2013;30(4):328-41.
22. Cohen H.W., Gibson G., Alderman M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med.* 2000;108:2-8.
23. Ha J.H., Wong C.K. Pharmacologic treatment of depression in patients with myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol.* 2011;8(2):121-6.
24. Rejai S., Giardino N.D., Krishnan S., et al. Quality of life and baseline characteristics associated with depressive symptoms among patients with heart disease. *Clin Epidemiol.* 2012;4:181-6.
25. Lange-Asschenfeldt C., Lederbogen F. Antidepressant therapy in coronary artery disease. *Nervenarzt.* 2011;82(5):657-64.
26. Oh S.W., Kim J., Myung S.K., et al. Antidepressant use and risk of coronary heart disease: meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):727-37.
27. Kimmel S.E., Schelleman H., Berlin J.A., et al. The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients with depression. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(3):514-7.
28. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D., et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(7):792-8.
29. Von Ruden A.E., Adson D.E., Kotlyar M. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cardiovascular morbidity and mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2008;13(1):32-40.
30. Davidson K.W., Rieckmann N., Clemow L., et al. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(7):600-8.
31. Elderon L., Whooley M.A. Depression and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;55(6):511-23.
32. Kasper S., Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(2):117-26.
33. Smeraldi E., Delmonte D. Agomelatine in depression. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(6):873-80.
34. Manikandan S. Agomelatine: A novel melatonergic antidepressant. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010;1(2):122-3.
35. Ushkalova A., Ushkalova E. Agomelatine (agomelatine) - antidepressant with a novel mechanism of action. *Vrach.* 2011;5:41-4. (In Russ.) [Ушкалова А., Ушкалова Е. Агомелатин (вальдоксан) - антидепрессант с новым механизмом действия. *Врач*. 2011;5:41-4].
36. Srinivasan V., De Berardis D., Shilcutt S.D., Brzezinski A. Role of melatonin in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(10):1503-22.
37. Green B. Focus on agomelatine. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(4):745-9.
38. Stein D.J., Picarel-Blanchot F., Kennedy S.H. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms in major depression. *Hum Psychopharmacol.* 2013;28(2):151-9.
39. Pribytkov A.A., Panova N.B., Popova Ju.V., Emcov K.G. The efficacy of agomelatine in depressive disorders with anxiety. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. C.C. Korsakova.* 2013;113(11-2):53-8. (In Russ.) [Прибытков А.А., Панова Н.Б., Попова Ю.В., Емцов К.Г. Эффективность агомелатина при депрессивных расстройствах с тревогой. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11-2):53-8].
40. Gavrilova S.I., Kolyhalov I.V., Ponomareva E.V., Selezneva N.D. Experience of clinical application of agomelatine for the treatment of depression in elderly patients in outpatient practice. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. C.C. Korsakova.* 2014;114(9):43-8. (In Russ.) [Гаврилова С.И., Кольхалов И.В., Пonomарева Е.В., Селезнева Н.Д. Опыт клинического применения агомелатина для лечения депрессии у пожилых больных в амбулаторной практике. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(9):43-8].
41. L6o H., Dal6ry J., Macher J.P., Payen A. Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonin-agonist and selective 5HT2c receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders. *Encephale.* 2003;29(2):165-71.
42. Singh S.P., Singh V., Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(3):417-28.
43. Koesters M., Guaiana G., Cipriani A., et al. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *British Journal of Psychiatry.* 2013;203:179-87.
44. Huang K.L., Lu W.C., Wang Y.Y., et al. Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 2014;48(7):663-71.
45. Taylor D., Sparshatt A., Varma S., Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ.* 2014;348:g2496.
46. Srinivasan V., Zakaria R., Othman Z., et al. Agomelatine in depressive disorders: its novel mechanisms of action. *Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(3):290-308.
47. Orudzhev N.J., Poplavskaja O.V. Melatonergic antidepressant agomelatine (agomelatine) in the treatment of depressive disorders. *Lekarstvenny Vestnik.* 2014;8(2):33-6. (In Russ.) [Оруджев Н.Я., Поплавская О.В. Мелатонинергический антидепрессант агомелатин (вальдоксан) в терапии депрессивных расстройств. *Лекарственный Вестник*. 2014;8(2):33-6].
48. Laudon M., Frydman-Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci.* 2014;15(9):15924-50.

49. 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(1):119-32.
50. Racagni G., Riva M.A., Molteni R., et al. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonin and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(8):574-87.
51. De Bodinat C., Guardiola-Lemaitre B., Mocaer E., et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(8):628-42.
52. Demyttenaere K. Agomelatine in treating generalized anxiety disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(6):857-64.
53. Chutko L.S., Rozhkova A.V., Sidorenko V.A., et al. Generalized anxiety disorder: psychosomatic aspects and approaches to treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. С.С. Korsakova*. 2012;112(1):40-4. (In Russ.) [Чутко Л.С., Рожкова А.В., Сидоренко В.А., Сурушкина С.Ю., Турсунова К.Б. Генерализованное тревожное расстройство: психосоматические аспекты и подходы к лечению. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(1):40-4].
54. Abejuela H.R., Osser D.N. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard south shore program: an algorithm for generalized anxiety disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2016;24(4):243-56.
55. Poponina T.M., Poponina Yu.S., Gunderina K.I., Markov V.A. Status of mental status and the possibility of its correction in patients with acute coronary syndrome associated with anxiety and depressive disorders. *Kompleksnye Problemy Serdечно-sosudistyh Zabolevanij*. 2013;3:81-2. (In Russ.) [Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Гундерина К.И., Марков В.А. Состояние психического статуса и возможности его коррекции у больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами. *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний*. 2013;3:81-2].
56. Gajfullina R., Kim Z., Strel'cova L., et al. Agomelatine in the complex treatment of patients with coronary artery disease. *Vrach*. 2012;9:78-82. (In Russ.) [Гайфуллина Р., Ким З., Стрельцова Л., Мустафина Э., Хаятова Э., Павлова М. Вальдоксан в комплексном лечении больных ИБС. *Врач*. 2012;9:78-82].
57. Goodwin G.M., Boyer P., Emsley R., et al. Is it time to shift to better characterization of patients in trials assessing novel antidepressants? An example of two relapse prevention studies with agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(1):20-8.
58. Mihajlovičeva A.I., Januško P.S. Applications of agomelatine in the treatment of anxiety and depressive disorders in patients with unstable angina. *Bjulleten' Medicinskih Internet-konferencij*. 2014;4(4):401-4. (In Russ.) [Михайловичева А.И., Янушко П.С. Возможности применения агомелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с нестабильной стенокардией. *Бюллетень Медицинских Интернет-конференций*. 2014;4(4):401-4].
59. Smeraldi E., Delmonte D. Agomelatine in depression. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(6):873-80.
60. Kirpichenko A.A. The newest antidepressant agomelatine in the treatment of affective spectrum disorders. *Psihiatrija, Psihoterapija i Kliničeskaja Psihologija*. 2014;2(16):87-91. (In Russ.) [Кирпиченко А.А. Новейший антидепрессант агомелатин в лечении расстройств аффективного спектра. *Психиатрия, Психотерапия и Клиническая Психология*. 2014;2(16):87-91].
61. Stacenko M.E., Shilina N.N., Turkina S.V. Efficacy of agomelatine in the recovery phase of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes, and anxiety and depressive disorders. *Psihiatrija i Psihofarmakoterapija*. 2012;14(6):8-13. (In Russ.) [Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Эффективность применения вальдоксана в восстановительном периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и тревожно-депрессивными расстройствами. *Психиатрия и Психофармакотерапия*. 2012;14(6):8-13].
62. Medvedev V.E., Epifanov A.V. An innovative method of treatment of depression in patients with coronary heart disease. *Obozrenie Psihiatrii i Medicinskoj Psihologii im. V.M. Behtereva*. 2010;3:31-6. (In Russ.) [Медведев В.Э., Епифанов А.В. Инновационный метод терапии депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Обозрение Психиатрии и Медицинской Психологии им. В.М. Бехтерева*. 2010;3:31-6].
63. Heun R., Ahokas A., Boyer P., et al; Agomelatine Study Group. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):587-94.

About the Authors:

**Natalia Yu. Shimohina** – MD, PhD, Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky; Cardiologist, Krasnoyarsk Regional Inter-District Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich

**Marina M. Petrova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Outpatient Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, Vice-rector for Scientific Work, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky

**Andrey A. Savchenko** – MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Head of Chair of Physiology named after A. T. Pshonik, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

**Marina S. Chernyaeva** – Assistant, Chair of Outpatient Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky

Сведения об авторах:

**Шимохина Наталья Юрьевна** – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-кардиолог КМКБСМП им. Н.С. Карповича

**Петрова Марина Михайловна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования, проректор по научной работе, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Савченко Андрей Анатольевич** – д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; зав. кафедрой физиологии им. профессора А.Т. Пшоники, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Черняева Марина Сергеевна** – ассистент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого