

АГОМЕЛАТИН (ВАЛЬДОКСАН) – АНТИДЕПРЕССАНТ С НОВЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

А. Ушкалова¹, Е. Ушкалова², доктор медицинских наук, профессор,
¹Московский НИИ психиатрии МЗиСР РФ, ²РУДН, Москва
E-mail: eushk@yandex.ru

Описаны фармакологические свойства антидепрессанта из группы агонистов мелатонинергических рецепторов агомелатина (Вальдоксана) и результаты его клинических исследований у больных с униполярной депрессией. Обсуждаются перспективы дальнейшей разработки агомелатина

Ключевые слова: агомелатин (Вальдоксан), депрессия.

Депрессия занимает существенное место в структуре заболеваемости населения. По показателю бремени заболевания (инвалидизация+смертность) она уже вышла на 4-е место среди всех патологий, а к 2020 г. прогнозируется ее перемещение на 2-е место (после ишемической болезни сердца) [36].

Несмотря на большие успехи, достигнутые в области фармакотерапии депрессии за последние десятилетия, начальная терапия неэффективна примерно у 30% больных [15]. Кроме того, лечение осложняется медленным (в течение нескольких недель) развитием терапевтического эффекта, характерное для современных антидепрессантов и сопровождающееся при применении ряда препаратов повышением риска суицида у определенных категорий пациентов. Современные антидепрессанты не всегда позволяют контролировать сопутствующие депрессии симптомы (например, нарушения сна). Нерешенной остается и проблема побочных эффектов, требующих отмены антидепрессантов у 20% пациентов [39].

Таким образом, существует необходимость разработки инновационных антидепрессантов с принципиально новым механизмом действия. Сегодня механизм действия всех препаратов этой группы обусловлен влиянием на моноамины. Исключением является агомелатин, недавно зарегистрированный в РФ и странах Евросоюза для лечения депрессии под торговым названием Вальдоксан.

Агомелатин является синтетическим аналогом гормона эпифиза мелатонина, обладающего широким спектром физиологических функций, включающих регуляцию биоритмов и полового развития, терморегуляцию, индукцию сна; антиоксидантное, иммуномодулирующее и антистрессорное действие и др. [1]. Наиболее важной физиологической функцией мелатонина считается биоритмологическая, т.е. способность корректировать эндогенные ритмы по отношению к экзогенным ритмам окружающей среды, что обеспечивает адекватную реакцию организма на различные стимулы.

В ряде исследований показано, что секреция и концентрация мелатонина могут нарушаться у больных с психическими заболеваниями [5]. Например, у лиц, страдающих

депрессией, пик секреции этого гормона приходится на утренние часы (от рассвета до полудня) вместо 2 ч ночи в норме. Есть данные о снижении продукции мелатонина при депрессии и о том, что повышение уровня мелатонина в крови ассоциируется с ростом эффективности некоторых антидепрессантов [5, 32, 41].

Депрессия часто сопровождается нарушениями циркадианных ритмов сна, поведения, температуры тела, секреции кортизона и других гормонов [12, 17]. Наиболее часто при депрессии выявляют изменение амплитуды суточных ритмов и снижение ответа на стимулы окружающей среды (световые и несветовые). Недавно отмечена связь между нарушениями циркадианных ритмов и тяжестью депрессии [13]. Таким образом, при депрессии существуют патофизиологические основания для применения терапии, направленной на регулирование циркадианных ритмов. Это подтверждает и эффективность некоторых видов нефармакологических вмешательств (например, светотерапии при сезонных аффективных расстройствах, циркадианной поведенческой терапии).

Однако лекарственных препаратов с выраженным влиянием на циркадианные ритмы у больных депрессией до регистрации Вальдоксана не было. Несмотря на то что среди показаний для применения торговых препаратов мелатонина, зарегистрированных в РФ, есть «депрессивный синдром», исследования структурного аналога естественного гормона показали, что он не обладает внутренней антидепрессивной активностью [6]. Препараты мелатонина применяют в основном при расстройствах сна, хотя при его улучшении под их влиянием возможно и повышение настроения [37]. В то же время применение мелатонина в дневное время приводит к возникновению дисфории и ухудшению симптомов депрессии [9].

Агомелатин, подобно естественному гормону, является мощным агонистом мелатонинергических рецепторов MT1 и MT2. Стимуляция первых приводит к облегчению сна, вторых – к восстановлению биоритмов [2]. Исходно агомелатин изучался в качестве хронобиотика и в исследованиях на животных, а также у людей продемонстрировал сходное с мелатонином действие на биоритмы и терморегуляцию [2]. Обнаружение у агомелатина дополнительного механизма действия – антагонизма по отношению к серотониновым рецепторам 5-HT2 – привлекло особое внимание к изучению его анксиолитического и антидепрессивного эффектов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АГОМЕЛАТИНА ПРИ ДЕПРЕССИИ

В экспериментальных исследованиях показана эффективность агомелатина у животных с моделями депрессии, стресса и тревоги [13]. Позитивные результаты экспериментов на животных стали основанием для дальнейшего изучения агомелатина в качестве препарата для лечения психических заболеваний, прежде всего депрессии. Его клиническое изучение проведено в соответствии с требованиями Европейского агентства по оценке лекарственных средств (European Medicines Agency – EMA) и включало следующие этапы: 1) демонстрацию эффективности по отношению к плацебо; 2) сравнение эффективности с таковой других широко применяемых в клинике антидепрессантов; 3) демонстрацию эффективности в качестве средства поддерживающей терапии (для профилактики рецидивов); 4) демонстрацию благоприятного соотношения польза/риск [10].

На 1-м этапе было проведено 6 краткосрочных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (см. таблицу) [20]. Достоверное превосходство агомелатина над плацебо продемонстрировано в 3 из них. Наряду с антидепрессивным эффектом было подтверждено наличие у агомелатина анксиолитического действия.

В 2 из 3 исследований, где не было показано статистически значимой разницы между агомелатином и плацебо, аналогичные результаты были получены и для активных препаратов сравнения (флуоксетин и пароксетин), что, по-видимому, объясняется необычно высокой частотой респондеров в группе плацебо (47–58%) [10]. Такая проблема достаточно часто встречается при исследовании антидепрессантов [3, 28], о чем свидетельствуют и результаты мета-анализа, показавшего неэффективность наиболее широко применяемых антидепрессантов у больных с легкой и умеренной депрессией [26]. Позитивный эффект плацебо у значительной части участников исследований можно объяснить различными факторами, в том числе недостаточной тяжестью депрессии при включении в исследование, а также психотерапевтическим эффектом плацебо в клинических исследованиях, чего не бывает в реальной медицинской практике [10].

Для минимизации риска неблагоприятного влияния плацебо на результаты исследований агомелатина были значительно ужесточены критерии включения пациентов; в последующие исследования включали только больных со среднетяжелой и тяжелой депрессией. В результате 2 ключевых исследований III фазы, в которых агомелатин применяли в суточной дозе 25–50 мг, однозначно продемонстрировали его эффективность (49,1 и 54,3%) по сравнению с плацебо, несмотря на высокий уровень ответа в последней группе (примерно 35%) [24, 38].

В других исследованиях III фазы агомелатин в дозе 25–50 мг сравнивали с широко применяемыми антидепрессантами – сертралином (50–100 мг) и венлафаксином (75–150 мг) [25, 27]. Агомелатин продемонстрировал по крайней мере сопоставимую с этими препаратами эффективность. При оценке по шкалам HAM-D и CGI-I (улучшение), которые в соответствии с протоколами были вторичными конечными точками в этих исследованиях, агомелатин превосходил по эффективности оба препарата сравнения. Эффективность агомелатина была продемонстрирована как в целом у всех участников, так и у пациентов с наиболее тяжелой депрессией. Кроме того, доля участников, завершивших 6-месячное лечение, была достоверно выше в группе агомелатина, чем в группах сравнения.

Еще одним преимуществом агомелатина перед другими антидепрессантами оказалось более быстрое развитие терапевтического эффекта (1–2-я неделя) [29, 31, 45]. В частности, преимущество агомелатина перед венлафаксином в улучшении процесса засыпания и качества сна, начиная с 1-й недели лечения и на протяжении 6 нед, продемонстрировано с помощью специального опросника для оценки сна [27]. Результаты мета-анализа 6 краткосрочных предрегистрационных исследований также продемонстрировали статистически достоверное преимущество агомелатина перед плацебо и стали основанием для разрешения его медицинского применения у больных депрессией в Евросоюзе [14]. В другом мета-анализе, который включал только 3 исследования с позитивными результатами, было показано, что превосходство агомелатина над плацебо увеличивается по мере увеличения степени тяжести депрессии, оцененной по шкале Гамильтона. Это позволило заключить, что препарат особенно эффективен у больных с тяжелой депрессией [34].

Результаты недавно опубликованного 8-недельного рандомизированного двойного слепого исследования также свидетельствуют о том, что у больных с тяжелыми эпизодами депрессии агомелатин превосходит по эффективности флуоксетин [19]. Однако, как указывалось выше, при правильной методологии исследования агомелатин

Предрегистрационные рандомизированные контролируемые исследования агомелатина [20]

Исследование	Дизайн	Сравнение	Результаты
H. Loo и соавт. [29]	Эффективность и безопасность; 8 нед; n=711	AGO 1 мг AGO 5 мг AGO 25 мг PBO PAR 20 мг	AGO 1 мг=PBO AGO 5 мг=PBO AGO 25 мг>>PBO PAR>>PBO
S. Kennedy, R. Emsley [24]	Эффективность и безопасность; 6 нед; n=212	AGO 25–50 мг PBO	AGO>>PBO
V. Olie, S. Kasper [38]	Эффективность и безопасность; 6 нед; n=238	AGO 25–50 мг PBO	AGO>>PBO
CL3-022 European Medicines Agency [14]	Эффективность и безопасность; 6 нед; n=419	AGO 25 мг PBO FLX 20 мг	AGO=PBO FLX>>PBO
CL3-023 European Medicines Agency [14]	Эффективность и безопасность; 6 нед; n=418	AGO 25 мг PBO PAR 20 мг	AGO=PBO PAR=PBO
CL3-024 European Medicines Agency [14]	Эффективность и безопасность; 6 нед; n=607	AGO 25 мг AGO 50 мг PBO FLX 20 мг	AGO=PBO FLX=PBO
CL3-026 European Medicines Agency [14]	Эффективность и безопасность; 6 нед; n=218	AGO 25 мг PBO	AGO=PBO
G. Goodwin и соавт. [18]	Профилактика рецидива; 34 нед; n=339	AGO 25–50 мг PBO	AGO>>PBO
CL3-021 European Medicines Agency [14]	Профилактика рецидива; 34 нед; n=367	AGO 25 мг PBO	AGO=PBO

Примечание. «>>» – значительно превосходство; «=» – отсутствие существенной разницы; AGO – агомелатин; PBO – плацебо; PAR – пароксетин; FLX – флуоксетин.

Вальдоксан®

Агомелатин

Первый мелатонинергический антидепрессант

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

демонстрирует эффективность и у больных с более легкими формами заболевания. Это подтверждено результатами еще одного недавно проведенного 8-недельного многоцентрового плацебоконтролируемого исследования, в котором показана эффективность агомелатина в дозах 25 и 50 мг/сут как при тяжелой, так и при умеренной депрессии [42]. В этом исследовании продемонстрированы не только антидепрессивный, но и анксиолитический эффект препарата, а также улучшение под его влиянием качества сна и качества жизни пациентов.

Наличие выраженного анксиолитического эффекта у агомелатина подтверждено и в плацебоконтролируемом исследовании у больных с генерализованным тревожным расстройством [43]. Отметим, что устранение специфических резидуальных симптомов (тревога, нарушения сна), повышающих риск развития рецидивов, дает агомелатину преимущества перед рядом других антидепрессантов в качестве средства поддерживающей терапии.

Влияние длительного применения агомелатина на частоту рецидивов при депрессии изучено в 2 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. Позитивные результаты были получены только в исследовании G. Goodwin и соавт. с участием 339 пациентов (22% рецидивов в группе агомелатина и 47% в группе плацебо) [18]. Высокая эффективность агомелатина продемонстрирована у всех получавших его пациентов. Напротив, в другом исследовании аналогичного дизайна с участием 367 пациентов частота рецидивов оказалась практически одинаковой в группе агомелатина и плацебо (соответственно 26 и 24%) [14]. Основной причиной таких результатов сочли низкую частоту рецидивов в группе плацебо. Вторичный (post-hoc) анализ показал, что у пациентов с более тяжелой депрессией частота рецидивов была существенно ниже среди получавших агомелатин (21%), чем в группе плацебо (31%). Таким образом, результаты долгосрочных и краткосрочных исследований весьма схожи и демонстрируют необходимость учитывать при их планировании и оценке полученных результатов психотерапевтическое действие плацебо [10].

В целом клинические исследования агомелатина показали, что он приводит к глобальному и быстрому улучшению состояния больных, страдающих депрессией, облегчая основные симптомы заболевания. При этом частота ремиссии, вызываемой препаратом, была достаточно высокой [10]. Кроме того, подтверждено благоприятное влияние препарата на качество сна, не сопровождающееся сонливостью в дневное время, что связывают с его влиянием на мелатонинергические рецепторы [32].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Одним из главных преимуществ агомелатина перед другими антидепрессантами является очень хорошая переносимость. Агомелатин имеет благоприятный профиль побочных реакций, который в ряде краткосрочных клинических исследований не отличался от такового в группе плацебо [24, 29]. В 6-месячных исследованиях препарата (более 2000 участников) единственным побочным эффектом, который чаще встречался в группе агомелатина, чем плацебо, было головокружение (соответственно 5,9 и 3,5%). Желудочно-кишечные симптомы при применении агомелатина возникали значительно реже, чем при применении антидепрессантов из группы селек-

**Инновационный подход
к лечению депрессии**

У 8 из 10
пациентов
стойкая ремиссия
без рецидива⁴

12-я неделя 24-я неделя

У 3 из 4
пациентов
ремиссия³

3 из 4 пациентов
респондеры²

Улучшение
качества сна,
самочувствия
и работо-
способности
в дневное
время¹



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

Состав: Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг агомелатина. **Показания к применению:** Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых. **Описание:** Антидепрессант. Агонист мелатониновых рецепторов (MT₁ и MT₂) и антагонист серотониновых 5HT₂ рецепторов. Не влияет на вневелочные 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 агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; сопутствующая терапия сильными ингибиторами CYP1A2 (флуоксаимин, цитрофлоксацин). **Дозировка:** Внутрь. Рекомендуемая суточная доза 25 мг (1 таблетка), однократно вечером. При необходимости через 2 недели терапии доза может быть увеличена до 50 мг (2 таблетки), однократно вечером. **Взаимодействие с другими веществами:** Как и при лечении другими антидепрессантами не рекомендуется сочетать прием препарата Вальдоксан с алкоголем. **Побочные эффекты:** Головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, диарея, запор, боль в верхней части живота, усталость, слабость, тревога, увеличение уровня трансаминаз в сыворотке. **Меры предосторожности:** Не рекомендуется применение у детей и подростков до 18 лет, беременных женщин и во время грудного вскармливания. Следует с осторожностью применять у больных с маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе; при появлении симптомов мании рекомендуется отмена агомелатина. Препарат может оказывать влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами. Рекомендуется контролировать функцию печени в начале терапии, через 6, 12 и 24 недели после начала терапии, а также в другое время в соответствии с клинической ситуацией. Не рекомендуется применение препарата у больных с непереносимостью лактозы и нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

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

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



www.valdoxan.com

1 таблетка всегда вечером

Реклама

тивных ингибиторов обратного захвата серотонина, а также селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин). Еще одним преимуществом агомелатина перед препаратами этих групп было отсутствие влияния на массу тела [24].

К достоинствам агомелатина относится отсутствие выраженного негативного влияния на сексуальные функции больных депрессией, что показано в исследованиях с применением специальных шкал (Sex Effects Scale of Arizona Sexual Experience Scale), а также при анализе спонтанных сообщений о нежелательных явлениях при применении препарата [10]. В сравнительном исследовании с венлафаксином побочные эффекты со стороны сексуальной сферы наблюдались у 20% пациентов, получавших агомелатин (в группе венлафаксина — у 50%).

Согласно мета-анализу, в котором оценивали опубликованные данные о сексуальных нарушениях, вызванных антидепрессантами, агомелатин в этом отношении не отличается от плацебо [40]. Аналогичные результаты получены для аминептина, бупропиона, моклобемида, мirtазапина и нефазодона. Наиболее часто сексуальные расстройства встречались при применении сертралина, далее в убывающем порядке следовали: венлафаксин, циталопрам, пароксетин, флуоксетин, имипрамин, фенелзин, дулоксетин, эсциталопрам и флувоксамин. При лечении последними препаратами сексуальные расстройства наблюдались у 25,8–80,3% пациентов. В заключение авторы отметили, что риск развития сексуальных расстройств обязательно нужно учитывать при выборе антидепрессанта. В этом отношении, как следует из результатов мета-анализа, агомелатин имеет существенное преимущество перед большинством наиболее широко используемых препаратов этой группы. Отсутствие негативного влияния на сексуальную сферу, по-видимому, непосредственно связано с механизмом действия препарата, так как в экспериментальных исследованиях агонисты мелатонинергических рецепторов и антагонисты 5-HT_{2c}-рецепторов не только не угнетали, но, напротив, стимулировали сексуальное поведение животных [7, 11, 21].

В сравнительных исследованиях с сертралином и пароксетином вследствие более благоприятного профиля безопасности агомелатина пациенты существенно реже выбывали из исследования в связи с побочными реакциями [23, 35].

Резкая отмена агомелатина не сопровождается (в отличие от большинства других антидепрессантов) выраженным синдромом отмены и развитием симптомов, требующих неотложной помощи [35]. В первые месяцы лечения агомелатином может повышаться уровень печеночных трансаминаз (1,1 против 0,7% при применении плацебо) [10]. Наиболее часто это происходит при использовании дозы 50 мг/сут (1,39%). Аналогичная частота повышения уровня ферментов печени (1,53%) отмечена в сравнительных исследованиях при применении венлафаксина [10]. Тем не менее с профилактической целью рекомендуется определять уровень ферментов печени в начале терапии агомелатином, а также через 6, 12 нед и 6 мес после начала лечения.

Метаболизм агомелатина происходит в печени с участием изофермента CYP-1A₂, поэтому его не следует применять одновременно с препаратами, оказывающими сильное ингибирующее действие на этот фер-

мент (например, с флувоксамином). Препараты с умеренным ингибирующим действием (такие, как пароксетин и оральные контрацептивы) в меньшей степени повышают концентрацию агомелатина в плазме крови, поэтому их можно применять одновременно с агомелатином. Однако в этом случае лечение рекомендуют начинать с более низких доз агомелатина (25 мг/кг). Напротив, курящим пациентам и получающим индукторы CYP-1A₂ (например, омепразол) может потребоваться более высокая доза препарата (50 мг/сут или больше) [10].

Таким образом, агомелатин имеет благоприятное соотношение польза/риск у больных депрессией и может улучшить качество их жизни, что повышает приверженность лечению и в свою очередь является важным фактором его успеха [30].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, агомелатин остается объектом дальнейшего изучения. В частности, изучается вклад различных рецепторов (MT₁, MT₂ и 5-HT_{2c}) и их взаимодействия в реализацию терапевтических эффектов препарата, его влияние на внутриклеточные сигналы, вовлеченные в патогенез депрессии [22, 33], а также потенциальное благоприятное воздействие на когнитивные функции, что можно предположить на основании его дополнительных механизмов действия [31].

Большой интерес вызывает изучение эффективности агомелатина при других заболеваниях, в патогенезе которых важную роль могут играть нарушения циркадных биоритмов, например при биполярном аффективном расстройстве, сезонных аффективных нарушениях, некоторых формах старческой деменции (синдроме «заката солнца»), а также при применении в составе комбинированной терапии для усиления эффекта других психотропных препаратов [4, 16, 44]. В частности, результаты пилотного исследования позволяют предположить эффективность добавления агомелатина к литию или вальпроату у больных с депрессивным эпизодом биполярного аффективного расстройства I типа [8].

Ряд исследователей рассматривают агомелатин как первый представитель нового класса лекарственных средств, который по аналогии со стабилизаторами настроения предлагают назвать стабилизатором ритма. Требования, предъявляемые к этому классу препаратов, сформулированы в недавно опубликованной статье K. Fountoulakis [16].

Таким образом, агомелатин (Вальдоксан), зарегистрированный в настоящее время как антидепрессант, благодаря своему принципиально новому механизму действия представляется перспективным препаратом для лечения других аффективных расстройств.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

AGOMELATINE (VALDOXAN), ANTIDEPRESSANT WITH A NEW MECHANISM OF ACTION

A. Ushkalova¹ MD, Professor E. Ushkalova², MD, PhD

¹Moscow Scientific Research Institute of Psychiatry, scientific researcher, ²Russian Peoples Friendship University, Department of General and Clinical Pharmacology,

The article describes pharmacological properties of the antidepressant from melatonergic agonist group agomelatine (Valdoxan) and the results of its clinical studies in patients with unipolar depression. Prospects for further agomelatine development are discussed.

Key words: agomelatine (Valdoxan), depression.