

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ ВАЛЬДОКСАН

Э. Б. Арушанян¹

Представлены данные о фармакологических свойствах, механизме действия и клинических достоинствах нового антидепрессивного средства вальдоксана, избирательно стимулирующего мелатониновые рецепторы, в сравнении с эффектом гормона эпифиза мелатонина и традиционных антидепрессантов.

Ключевые слова: мелатонин, депрессия, вальдоксан, мелатониновые рецепторы

Несмотря на достижения современной психофармакологии, поиск новых средств для лечения психической депрессии по-прежнему остаётся одной из её приоритетных задач. В последней трети минувшего века была сформулирована общепринятая сегодня моноаминергическая гипотеза депрессивных расстройств, которая привела к появлению нескольких групп антидепрессивных средств, так или иначе вмешивающихся в функцию центральных моноаминергических синапсов. Однако, как это часто происходит в медицине, на смену первым впечатляющим успехам лечения такого рода препаратами по мере накопления клинических наблюдений стали приходиться более сдержанные оценки их возможностей.

Вот почему с интересом и надеждой было встречено создание оригинальных антидепрессантов с так называемым мелатонинергическим типом действия, направленным на решение проблемы борьбы с депрессией другим путём. Как предполагается, они обладают принципиально отличной от прежних средств способностью вмешиваться в течение депрессии через преимущественную активацию мелатониновых рецепторов. Вальдоксан (агометин, ВД) — структурный гомолог мелатонина (бета-метил-6-хлормелатонин) явился родоначальником теперь уже целого класса новых антидепрессантов подобного типа. Он создан в исследовательском центре фармацевтической фирмы “Servier” (Франция) в 2003 г., но его появлению предшествовал почти полувековой опыт изучения биологической роли мозговой железы эпифиза, основным гормоном которой является мелатонин.

Эпифиз и мелатонин. В головном мозге человека железа занимает положение в его геометрическом центре, располагая тем не менее весьма бедными морфологическими связями с соседними церебральными образованиями. Эпифизарное управление ими, а также периферическими органами обеспечивается гуморальным путём преимущественно за счёт мелатонина, который секретируется в кровь и ликвор в строгом соответствии с суточным периодизмом. Синтез гормона из предшественника серотонина происходит в темноте и прекращается на свету. Немаловажный факт: максимум выработки мелатонина

обнаружен у лиц юношеского возраста. Затем развивается прогрессирующая с годами инволюция железы, в силу чего в пожилом возрасте резко падает его плазменное содержание. Кроме того, надо отметить, что в образовании мелатонина активно участвуют и энтерохромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта, сетчатки глаза и некоторых других органов. Такая распространённость гормона лишней раз подчёркивает его универсальную биологическую значимость.

В центре и на периферии эффекты мелатонина реализуются в основном посредством специфических мелатониновых рецепторов двух основных типов (MT₁ и MT₂), которые различаются по локализации и функции. Они принадлежат к семейству орфановых сопряжённых с G-белком рецепторов и широко распространены в мозговых структурах, участвующих в регуляции биологических ритмов (супрахиазматические ядра гипоталамуса) и эмоционально-мотивационного поведения (неокортекс, гиппокамп, миндалина и др.). Подобные рецепторы представлены также в периферических тканях, включая сетчатку, кору надпочечников, клетки лимфоидной ткани и др. [см. 1, 4, 61].

Посредством указанных рецепторов мелатонин способен вмешиваться в организацию целого ряда психических процессов. Как показано в экспериментах на животных и исследованиях на людях, спектр его психотропной активности весьма широк. Гормон нормализует ночной сон, повышает устойчивость к стрессу, улучшает познавательную деятельность мозга, обладает ритморганизующими (хронотропными) свойствами. Такие особенности его действия на протяжении длительного времени были объектом приоритетного изучения сотрудников кафедры фармакологии Ставропольской медицинской академии [см. 5].

В этом спектре существенное место отводится и антидепрессивным возможностям мелатонина. Необходимо подчеркнуть, что на такую особенность психофармакологии мелатонина как лекарственного препарата мы обратили внимание ещё в 80-е годы, задолго до создателей ВД. На различных экспериментальных моделях психической депрессии была показана способность гормона ослаблять депрессивное состояние, которое, напротив, усугублялось при удалении эпифиза [2, 9]. В силу ряда объективных причин вывод о наличии у мелатонина антиде-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской государственной медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

прессивных свойств, к сожалению, оказался не востребован в клинических условиях. Создание ВД (пусть с поддержкой и другими исследователями) в какой-то мере оправдало затраченные нами усилия.

Проявления антидепрессивной активности ВД. К настоящему времени представлено значительно число экспериментальных и клинических доказательств способности ВД ограничивать проявления психической депрессии. Это продемонстрировано, в частности, на адекватных поведенческих моделях депрессивного состояния в опытах на животных. Подобно традиционным антидепрессантам имипрамину и флуоксетину, он ослабляет нарушения избегательного поведения при обученной беспомощности, нормализует психосоматические сдвиги в условиях хронического (в том числе психосоциального) стресса у грызунов [12, 47, 49].

В экспериментальной психофармакологии для оценки антидепрессивного эффекта и отбора новых антидепрессантов широко используется так называемое принудительное плавание мелких лабораторных животных. При этом ограничение периода неподвижности (иммобилизации) в динамике плавательной активности принято учитывать в качестве критерия ослабления депрессивности. В широком диапазоне доз (от 4 до 64 мг/кг) ВД, как и классические антидепрессивные средства, укорачивал время иммобилизации у крыс и мышей, существенно не меняя обычной локомоции и не провоцируя седативных явлений. В случае хронического (но не острого) введения препарата такие сдвиги носили дозозависимый характер и не отличались в разное время суток. Знаменательно, что мелатонин, также ограничивающий иммобилизацию, даже в очень высоких (до 40 мг/кг) дозах, согласно выводам авторов, уступал по антидепрессивной активности ВД [13].

Детальное клиническое изучение лечебных возможностей ВД началось в середине первой декады XXI века, и сегодня этому вопросу посвящена уже обширная литература. Первые же обобщающие публикации указывали на высокую эффективность вещества [18, 33]. С оптимистическими оценками антидепрессивного действия ВД целиком совпадали результаты более поздних многомесячных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, выполненных двойным слепым методом.

Для ВД характерна способность устранять основные симптомы депрессии, обеспечивать быстрый (уже в течение первой недели лечения) эффект в сочетании с хорошей переносимостью, на длительное время предупреждать рецидивы заболевания без синдрома отмены [22, 23, 42]. ВД даёт надёжные результаты при различных вариантах заболевания (большой, биполярной формах). В силу относительно короткого периода полувыведения ему отдают предпочтение пациенты, страдающие сезонными аффективными расстройствами [37].

Существенно, что новый препарат по ряду критериев превосходит популярные теперь ингибиторы обратного захвата серотонина. По сравнению с флуоксетином и сертралином у него оказывается выше клиническая эффективность и благоприятнее профиль психотропной активности при меньшей выраженности и частоте побочных реакций [25, 30].

Приведённые сведения объясняют тот факт, что некоторые исследователи склонны относить ВД к препаратам первой линии в практике лечения депрессивных расстройств, а Европейское медицинское агентство, зарегистрировав агонист мелатониновых рецепторов, рекомендовало его для широкого клинического использования [32, 35].

Впрочем, справедливости ради следует указать на существование и более сдержанных оценок нового лекарственного средства. Есть работы, в которых отмечают умеренную эффективность ВД, несмотря на значимое отличие от действия плацебо. При этом признают его право на использование в роли резервного средства, в качестве альтернативы в случаях резистентности к традиционным антидепрессантам. Встречаются редкие указания и на отсутствие существенных различий в сравнении с “пустышкой”, особенно когда речь идёт о лечении пожилых пациентов [28]. Вот почему отдельные авторы справедливо указывают на целесообразность дальнейшего углублённого изучения ВД [52]. Такой вывод, по-видимому, относится и к необходимости всесторонней оценки механизма его клеточного действия.

Клеточный механизм действия ВД. Сегодня можно считать общепризнанным тот факт, что на клеточном уровне специфическая активность ВД имеет двойственный характер. Она определяется своеобразным сочетанием его способности стимулировать оба основных типа мелатониновых рецепторов (MT_1 и MT_2) и одновременно связывать $2C$ подтип серотониновых рецепторов ($5HT_{2C}$).

Степень сродства к мелатониновым рецепторам у ВД в несколько раз выше, чем у эпифизарного гормона. В то же время последний лишён способности связываться с $5HT_{2C}$ рецепторами. Если же введение мелатонина сочетали с применением пиндолола, который одновременно с бета-блокирующим действием селективно угнетает мелатониновые рецепторы, то антидепрессивная активность гормона значительно усиливалась. Подобный синергизм показан в виде резкого укорочения времени иммобилизации в структуре принудительного плавания крыс. ВД по эффективности на данной модели существенно превосходил действие этой комбинации [13].

Доказательства в пользу высокой аффинности ВД к серотониновым рецепторам $2C$ подтипа представлены в различных экспериментальных условиях. По результатам опытов *in vivo* новый антидепрессант в отличие от традиционных препаратов подавлял пинеальную эрекцию у крыс, вызываемую агонистами указанных рецепторов, а в случае их клонирования *in vitro* легко связывался с ними. Вместе с тем ВД имел очень низкое сродство к другим подтипам серотониновых рецепторов. В отличие от ингибитора обратного захвата серотонина, например, он существенно не менял центральную серотонинергическую передачу, плотность и функцию $5HT_{1A}$ рецепторов. Не влияет он также на чувствительность холино- и адренорецепторов, ГАМК-бензодиазепиновых комплексов, гистаминовых рецепторов [14, 43, 54].

Ингибирование $5HT_{2C}$ рецепторов, по-видимому, имеет принципиальное значение для генеза антидепрессивной активности. Дело в том, что они широко представлены в структурах мозга, связанных с организацией психо-

эмоционального состояния (лобная кора, лимбические ядра, базальные ганглии), где их плотность резко падает у соответствующей нокаутной линии мышей. Роль этих рецепторов, вероятно, состоит в тоническом тормозном контроле функций восходящих к неокортексу дофаминергических и норадренергических путей [41, 44].

Избирательная блокада $5HT_{2C}$ рецепторов соединением S32006, а также введение ВД, способствуя растормаживающему эффекту, обуславливают повышение уровня дофамина и норадреналина в диализате коры свободно передвигающихся крыс. Одновременно отмечается возрастание частоты импульсной активности стволовых норадренергических и дофаминергических нейронов без изменения ритмики серотонинергических клеток ядер шва [43, 53]. Знаменательно также, что лишь ВД, но не мелатонин или соединение S32006 ограничивал высвобождение во фронтальной коре крыс глутамата в ответ на электроболевое раздражение [58].

Известно, что депрессивные расстройства сопровождаются не только функциональными, но и морфологическими сдвигами в головном мозге. Среди прочего им сопутствуют связанные с устойчивым стрессом и адренортикальной гиперфункцией повреждения во фронтальной коре и гиппокампе. У ВД обнаружена способность ограничивать выраженность нейродегенеративных процессов за счёт влияния на выработку различных факторов роста нервных клеток. Так, у взрослых крыс повторное использование ВД облегчало клеточную пролиферацию и нейрогенез в области вентрального гиппокампа, увеличивался рост нейритов гранулярных клеток и темпы их созревания. Это может быть связано с усилением веществом экспрессии мРНК мозгового фактора роста нейронов (BDNF). Флуоксетин действовал сходно с ВД, но слабее его, поскольку не увеличивал переживание вновь образующихся клеток.

Показательно, что ни мелатонин, ни избирательные блокаторы $5HT_{2C}$ рецепторов (соединения S32006 и S22153), вводимые порознь, не оказывали такого влияния на указанные процессы [45, 46, 55]. Тем самым надёжным условием восстановления нарушенной при депрессии нейропластичности мозговой ткани может служить сочетание у ВД мелатониномиметического и селективно-антисеротонинового эффектов.

Улучшение нейрорегенерации, несомненно, является важным условием стимуляции ВД познавательной деятельности мозга, которая, по-видимому, дополняется ещё одним фактором. Ослабляя поведенческие нарушения у стрессированных крыс в водном и радиальном лабиринтах, препарат одновременно увеличивал экспрессию в гиппокампе молекул клеточной адгезии (NCAM), связанных с формированием рабочей и пространственной памяти [16].

Фармакологические свойства ВД. Главным для фармакодинамики вещества, несомненно, является его тимолептическое действие. Можно считать доказанным, что по его выраженности он превосходит антидепрессивные возможности своего прототипа — мелатонина. Вместе с тем ВД отличается от него и традиционных антидепрессантов по ряду других критериев, хотя и совпадает с ними в целом по спектру психотропной активности. К

подобным, клинически ценным свойствам в первую очередь надо отнести хронотропный эффект. Он определяется способностью препарата ликвидировать хронобиологические нарушения и улучшать ночной сон.

Согласно современным представлениям, депрессивные расстройства представляют типичный хронобиологический дефект, связанный с формированием десинхронизации из-за фазового рассогласования биоритмов. И такие нарушения служат не парафеноменом, но патогенетическим звеном заболевания, нуждающемся в медикаментозной коррекции [6, 15]. С другой стороны, мелатонин признаётся в качестве естественного хронобиотика, обладающего способностью обеспечивать ресинхронизацию дезорганизованных биологических ритмов [см. 1, 2].

Не удивительно, что сходная хронотропная активность выявлена и у ВД. Подобно гормону, у грызунов, содержащихся долгое время в темноте, вместо свободно-текущего он провоцирует чёткий циркадный ритм локомоции [48, 51]. У старых хомячков и здоровых пожилых людей ВД ресинхронизирует циркадную подвижность, суточную динамику температуры тела и секреции кортизола при сдвиге фазы цикла свет-темнота [34, 36, 59]. Как и у мелатонина, ритморганизующий эффект ВД в значительной степени определяется стимуляцией обоих видов (MT_1 и MT_2) мелатониновых рецепторов на мембранах нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса [39, 51], выступающих в роли водителя циркадного периода.

В качестве проявления хронотропных свойств ВД следует рассматривать и его снотворное действие. Последнее типично и для мелатонина, который в последние годы востребован в роли мягкого гипногенного средства [10, 38]. Однако надо признать, что при оценке снотворных свойств гормона результаты клинических испытаний в отличие от экспериментальных данных не столь однозначны, к тому же пациентов не всегда устраивает его короткий период полувыведения. Такого рода сведения побуждали к поиску мелатонинергических средств без подобных недостатков. Выход был найден после создания ВД и рамелтеона, гипногенная активность которых получила единодушную позитивную оценку у клиницистов.

Давно установлено, что психической депрессии непременно сопутствуют различные формы инсомнии с укорочением общей продолжительности сна, изменением его фазной структуры, ранним пробуждением. Эти нарушения обычно ослабляются традиционными антидепрессантами. В сравнении с ними гипногенный эффект ВД отличает ряд достоинств. Он развивается значительно скорее, характеризуется повышением качества сна без последующей дневной седации. Согласно полисомнографическим данным, препарат одновременно оптимизирует архитектуру сна, в первую очередь за счёт улучшения медленноволновой фазы и распределения дельта-сна на протяжении ночи. Ценным признаётся то обстоятельство, что гипногенный эффект совпадает с более быстрым ослаблением нарушений в аффективной сфере, в силу чего предупреждается возникновение депрессии вследствие первичной инсомнии. Нельзя не отметить также способность ВД улучшать качество сна у больных с хронической бессонницей, включая лиц старшей возрастной

группы. Наконец, после прекращения приёма ВД в отличие от бензодиазепиновых гипнотиков не наблюдается развитие следовых реакций или зависимости [20, 26, 56].

Известно, что спектр психотропной активности мелатонина включает ограничение тревожности и реакции на стрессорные воздействия [3]. Потому анксиолитические свойства оказались присущи и ВД. Судя по экспериментальным наблюдениям, он по этому критерию превосходит гормон. По крайней мере, на модели конфликтной ситуации у крыс сравнение эффективности обоих веществ оказалось в пользу нового препарата. К тому же в сочетании с низкой, подпороговой дозой эталонного анксиолитика диазепама его действие усиливалось гораздо отчётливее [40].

Надёжный противотревожный эффект ВД исследователи констатируют и в клинических условиях. Считается, что больные с тревожной формой депрессии обнаруживают пониженную чувствительность к традиционным антидепрессантам, а значительная представленность тревожных симптомов в картине заболевания всегда увеличивает риск его рецидивов. Между тем ВД отчётливее других средств ослабляет немотивированную тревожность и может быть с успехом использован даже для борьбы с генерализованной тревогой. Высокая анксиолитическая активность в комбинации с гипногенными свойствами и хорошей переносимостью делают ВД, по мнению экспертов, препаратом выбора для терапии в первую очередь тревожных вариантов депрессивных расстройств [29, 31, 57].

Помимо хронотропного и противотревожного действия, существенным компонентом фармакодинамики ВД надо, по-видимому, признать его стимулирующее влияние на познавательную деятельность мозга. Существует не бесспорное мнение, по которому устранение когнитивных расстройств в виде ухудшения процессов внимания, восприятия, памяти представляет собой едва ли ни главную задачу (мишень) для действия современных антидепрессантов [21]. Впрочем, такими ноотропными возможностями обладает и мелатонин, выступая на клеточном уровне в роли нейропротектора, ко всему прочему ослабляющего проявления органической умственной недостаточности [4].

Способность ВД усиливать познавательные процессы показана в исследованиях на человеке и в экспериментах на животных. Так, у здоровых людей он дозозависимо оптимизировал память на эмоционально позитивные стимулы, ускорял переработку зрительной информации. У депрессивных пациентов препарат, наряду с улучшением качества сна, повышал внимательность и умственную работоспособность [27, 50].

У крыс ВД улучшал пространственную память в водном лабиринте, животные скорее выбирали оптимальную стратегию плавания, реже допускали ошибки. При моделировании органической патологии на мышах внутримозговыми инъекциями аналога ГАМК иботената применение ВД и мелатонина ограничивало размеры экспериментального инсульта. Однако защитный эффект ВД после повреждения мозга был на несколько часов продолжительнее, чем при использовании гормона [16, 24].

Основной причиной нормализации когнитивной деятельности посредством ВД признаётся восстановление функций гиппокампа, нарушенных при психопатологии или её моделировании. Их ослабление в настоящее время всё чаще принимают за один из ведущих факторов психической депрессии, а сам гиппокамп считают важной точкой приложения ноотропных средств [см. 7, 8]. Между тем, как отмечалось ранее, ВД разными путями улучшает регенерацию повреждённой гиппокампальной ткани. О нейропротекторных свойствах препарата среди прочего свидетельствует усиление пролиферации клеток-предшественников в зубчатой извилине гиппокампа взрослых крыс, нормализация там же сниженной стрессом экспрессии cFos белка и устранение нарушений в экспрессии мРНК ростового фактора мозга (BDNF) [11, 17, 46].

Наряду с перечисленными свойствами к достоинствам ВД надо отнести ограниченность и слабую выраженность побочных реакций. В отличие от всё ещё распространённых антидепрессантов группы трициклических соединений и ингибиторов MAO, он лишён периферических вегетотропных свойств, а потому не вызывает характерных для них нарушений функции внутренних органов (сосудистые, кардиальные, желудочно-кишечные и т.п. расстройства) либо половой сферы. По сравнению с бензодиазепиновыми анксиолитиками ВД не провоцирует зависимость, отказ от него протекает легко, без явления “отдачи”. Он лишён отрицательного взаимодействия с большинством психотропных средств. Наряду с переходящими и мало специфическими осложнениями, наблюдаемыми обычно в первые две недели лечения (головкружение, зуд, сухость во рту и др.), которые, кстати, по своей выраженности не отличаются от эффектов плацебо, осторожность должна вызывать, пожалуй, лишь возможность гепатотоксичности препарата. В частности, 4 – 5 % депрессивных больных реагировали транзиторным повышением активности аминотрансферазы на его хронический приём [19, 20, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый антидепрессивный препарат вальдоксан, созданный на основе эпифизарного гормона мелатонина, обладает уникальным механизмом клеточного действия, сочетая стимуляцию MT_1 и MT_2 мелатониновых и блокаду серотониновых $5HT_{2C}$ -рецепторов. Его высокая активность в отношении различных вариантов депрессии, ценный набор психотропных свойств (хронотропное, снотворное, противотревожное, ноотропное), быстрый тимолептический эффект при минимуме побочных реакций позволяет заслуженно считать вальдоксан антидепрессантом XXI века. Превосходя по ряду критериев свой гормональный прототип и традиционные антидепрессанты, он может служить им хорошей альтернативой в практике лечения депрессивных и пограничных психических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Анисимов, *Мелатонин: роль в организме, применение в клинике*, Система, СПб (2007).

2. Э. Б. Арушанян, *Журн. невропатол. и психиатр.*, **91**(6), 108 – 112 (1991).
3. Э. Б. Арушанян, *Мелатонин в норме и патологии*, 198 – 222, Москва (2004).
4. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(3), 74 – 79 (2005).
5. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(6), 55 – 60 (2007).
6. Э. Б. Арушанян, *Аффективные расстройства. Междисциплинарный подход*, 38 – 44, СПб (2009).
7. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Рос. психиатр. ж.*, (1), 4 – 9 (2001).
8. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70** (4), 59 – 65 (2007).
9. Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, *Журн. высш. нервн. деят.*, **41**(4), 822 – 827 (1991).
10. Я. И. Левин, *Рус. мед. ж.*, **13**(7), 1 – 4 (2005).
11. S. AlAhmed, J. Herbert, *Neuropharmacology*, **59**, 375 – 379 (2010).
12. V. Bertraine-Anglade, C. D. La Rochelle, P. A. Boyer, et al., *Behav. Pharmacol.*, **17**, 703 – 713 (2006).
13. M. Bourin, E. Mocaer, R. Porsolt, *J. Psychiatry Res. Neurosci.*, **29**, 126 – 133 (2004).
14. A. Chagraoui, P. Prorais, T. Filloux, *Psychopharmacology*, **170**, 17 – 22 (2003).
15. *Circadian rhythms and depression*, Servier (2008).
16. L. Conboy, C. Tanrikut, P. R. Zoladz, et al., *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **12**, 329 – 341 (2009).
17. G. Dageyte, A. Trentani, F. Postema, et al., *CNS Neurosci. Ther.*, **16**, 195 – 207 (2010).
18. P. Delagrange, J. A. Boutin, *Chronobiol. Int.*, **23**, 413 – 418 (2006).
19. C. R. Dolder, M. Nelson, M. Snider, *Ann. Pharmacother.*, **42**, 1822 – 1831 (2008).
20. S. L. Dubovsky, C. Warren, *Expert. Opin. Invest. Drug.*, **18**, 1533 – 1540 (2009).
21. G. M. Goodwin, *Medicographia*, **30**, 35 – 39 (2008).
22. G. M. Goodwin, R. Emsley, S. Rembry, et al., *J. Clin. Psychiatry*, **70**, 1128 – 1137 (2009).
23. P. Gorwood, *J. Psychopharmacol.*, **24**, 15 – 19 (2010).
24. P. Gressens, L. Schwendemann, I. Husson, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **588**, 58 – 63 (2008).
25. A. Hale, R. M. Corral, C. Mencacci, et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **75**, 305 – 314 (2010).
26. R. Hardeland, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **5**, 341 – 354 (2009).
27. C. J. Harmer, C. de Bodinat, G. R. Dawson, et al., *J. Psychopharmacol.*, **24**, 21 – 22 (2010).
28. R. H. Howland, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **5**, 563 – 576 (2009).
29. S. Kasper, M. Hamon, *World. J. Biol. Psychiatry*, **10**, 117 – 126 (2009).
30. S. Kasper, G. Hajak, K. Wulff, et al., *J. Clin. Psychiatry*, **71**, 109 – 120 (2010).
31. S. H. Kennedy, *J. Psychopharmacol.*, **22**, 19 – 23 (2008).
32. S. H. Kennedy, *CNS Drugs*, **23**, 41 – 47 (2009).
33. S. H. Kennedy, R. Emsley, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **16**, 93 – 100 (2006).
34. K. Krauchi, *Sleep Med. Rev.*, **11**, 430 – 451 (2007).
35. R. W. Lara, *J. Psychopharmacol.*, **24**, 27 – 30 (2010).
36. R. Leproft, A. Van Onderbergen, M. Hermite-Baleraux, et al., *Clin. Endocrinol.*, **63**, 298 – 304 (2005).
37. A. J. Lewy, J. N. Rough, J. B. Songer, et al., *Dial. Clin. Neurosci.*, **9**, 273 – 278 (2007).
38. H. R. Lieberman, A. E. Lea, *Melatonin, clinical perspectives*, Oxford, 116 – 126 (1988).
39. C. Liu, D. R. Weaver, X. Jin, et al., *Neuron*, **19**, 91 – 163 (1997).
40. F. Loiseau, C. LeBihan, M. Hamon, *Eur. Psychopharmacol.*, **16**, 417 – 428 (2006).
41. J. Lopez-Gimenez, L. H. Tescott, L. M. Palacios, *J. Neurosci. Res.*, **67**, 69 – 85 (2002).
42. R. H. McAllister-Williams, D. S. Boldwin, P. M. Habbad, *Hum. Psychopharmacol.*, **25**, 95 – 102 (2010).
43. M. J. Millan, A. Gobert, F. Lejeune, et al., *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **306**, 954 – 962 (2003).
44. M. J. Millan, F. Lejeune, A. Gobert, *J. Psychopharmacol.*, **14**, 114 – 138. (2000).
45. R. Molteni, F. Calabrese, S. Pisoni, et al., *World J. Biol. Psychiatry*, **11**, 148 – 153 (2010).
46. E. Paizanis, T. Renoir, V. Lelievre, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **24**, 1 – 16 (2009).
47. M. Papp, P. Gruca, P. A. Boyer, et al., *Neuropsychopharmacology*, **28**, 694 – 703 (2003).
48. B. Pitroski, R. Kirsch, A. Malan, et al., *Am. J. Physiol.*, **277**, R812 – R828 (1999).
49. M. Popoli, *CNS Drugs*, **23**, 27 – 34 (2009).
50. M. A. Quera-Salva, P. Lemoine, C. Guilleminault, *Hum. Psychopharmacol.*, **25**, 222 – 229 (2010).
51. J. R. Redman, A. J. Francis, *J. Biol. Rhythms*, **13**, 39 – 51 (1998).
52. L. San, B. Arranz, *Eur. Psychiatry*, **23**, 396 – 402 (2008).
53. M. Seimandi, J. Bockaert, P. Martin, *Methods Enzymol.*, **485**, 61 – 79 (2010).
54. A. Seretti, P. Artioli, D. DeRonchi, *Expert. Opin. Therap. Targets*, **8**, 15 – 23 (2004).
55. A. Soumier, M. Banasr, S. Lortet, et al., *Neuropsychopharmacology*, **34**, 2390 – 2403.
56. V. Srinivasan, R. Pandi-Perumal, J. Traht, *Int. J. Neurosci.*, **119**, 821 – 846 (2009).
57. D. J. Stein, A. A. Anokas, C. de Bordinat, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **28**, 561 – 566 (2008).
58. D. Tardito, M. Milanese, T. Bonifacino, et al., *BMC Neurosci*, **11**, 68 (2010).
59. L. Weibel, F. W. Turek, E. Mocaer, *Brain Res.*, **880**, 207 – 211.
60. J. Zajecka, A. Schaltzberg, S. Stahl, et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **30**, 135 – 144 (2010).
61. J. B. Zawilska, D. J. Skene, J. Arendt, *Pharmacol. Rep.*, **61**, 383 – 410 (2009).

Поступила 03.02.11

MELATONINERGIC ANTIDEPRESSANT VALDOXAN

E. B. Arushanyan

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia.

Data on the pharmacological properties, mechanism of action, and clinical advantages of the new antidepressant drug valdoxan capable of selectively stimulating melatonin receptors are presented. The drug effect is compared to the action of epiphyseal hormone melatonin and traditional antidepressants.

Key words: Melatonin, depression, valdoxan, melatonin receptors