

Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс»

О.В. ВОРОБЬЕВА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study «Resonance»

O.V. VOROBYOVA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Изучали эффективность и переносимость вальдоксана (агомелатин) при легких и умеренных депрессиях, обусловленных неврологическими заболеваниями (цереброваскулярная патология, нейроциркуляторная дистония, синдром хронической боли). Обследовали 277 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет (средний — $46,0 \pm 11,3$ года), среди которых были 21,66% мужчин и 76,53% женщин. Терапия вальдоксаном проводилась в течение 6 нед. После завершения курса лечения у подавляющей части (81,20%) пациентов депрессивная симптоматика была купирована, регрессировали также проявления утомляемости, улучшилась эффективность работы (по специальным тестам) и достиг нормативных показателей коэффициент психической устойчивости.

Ключевые слова: депрессия, неврологические заболевания, вальдоксан (агомелатин).

Efficacy and tolerability of valdoxan (agomelatin) in the treatment of mild and moderate depression caused by neurologic diseases (cerebrovascular disorders, neurocirculatory dystonia, chronic pain syndrome) were studied in a sample of 277 patients aged from 18 to 70 years (mean age 46.0 ± 11.3 years), including 21.66% men and 76.53% women. Patients received valdoxan during 6 weeks. Symptoms of depression were arrested in 81.20% of patients. There was the decrease in signs of fatigability and the improvement of work effectiveness assessed by specific tests. Coefficient of mental stability reached normal values.

Key words: depression, neurologic diseases, valdoxan (agomelatine).

Пациенты, страдающие хроническими неврологическими заболеваниями, часто имеют сопутствующие эмоциональные расстройства в виде депрессии и тревоги. Результаты российского эпидемиологического исследования [1] показали, что приблизительно 24% пациентов неврологического профиля имеют очерченное депрессивное состояние, что значительно превышает распространенность депрессии в общей популяции. Депрессия не только негативно влияет на течение основного (неврологического) заболевания, но и обуславливает снижение качества жизни пациентов, уменьшение их физической активности, что приводит к возрастанию затрат здравоохранения на лечение и увеличивает риск летальности. Было отмечено [3], что даже легкая форма депрессии, осложняя течение хронического неврологического заболевания, является независимым фактором риска летальности, не связанной с суицидом. Своевременно же начатое лечение депрессии позволяет улучшить прогноз основного заболевания, повысить качество жизни пациента.

Лечение депрессии у пациента, страдающего хроническим соматическим заболеванием, представляет более сложную задачу, чем лечение депрессии у соматически здоровых лиц. Очевидна потребность этой категории больных в более эффективных и быстродействующих антидепрессантах с улучшенным профилем переносимости. Побочные эффекты, которые часто сопровождают прием антидепрессантов, приводят к недостаточной комплаентности и преждевременному прекращению лечения, являясь еще одним фактором, снижающим вероятность выздоровления. Важным аспектом терапии в этих случаях является взаимодействие тимоаналептической терапии с препаратами, направленными на устранение основных проявлений неврологического заболевания. В связи со сказанным особый интерес представляют новейшие антидепрессанты, в частности вальдоксан.

Вальдоксан (агомелатин) является агонистом МТ₁-, МТ₂-мелатонинергических рецепторов и антагонистом 5НТ_{2c}-рецепторов [5]. Мелатонинергическое действие

препарата обеспечивает нормализацию сна, тогда как взаимодействие с серотониновыми 5HT_{2c}-рецепторами, имеющими отношение к патогенезу депрессии, приводит к усилению высвобождения норадреналина и дофамина. Вальдоксан отличает благоприятный профиль побочных эффектов, в частности, при использовании препарата не развивается синдром отмены, препарат не вызывает сексуальных дисфункций и не влияет на массу тела пациента [2]. Передозировка препарата не влечет фатальных последствий.

Исследований по оценке эффективности и безопасности вальдоксана в неврологической практике пока крайне мало. Поэтому сохраняется необходимость в уточнении клинического потенциала вальдоксана в терапии депрессивных состояний у пациентов, страдающих хроническими неврологическими заболеваниями.

Цель настоящего исследования — оценка терапевтической эффективности и переносимости вальдоксана (агомелатин) при лечении легких и умеренных депрессий, связанных с неврологическими заболеваниями.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 8 российских клинических центров, в каждом из которых были обследованы от 30 до 35 пациентов. Всего в исследование были включены 277 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет (средний — 46,0±11,3 года). Среди них были 21,66% мужчин и 76,53% женщин.

Все пациенты, включенные в исследование, удовлетворяли следующим критериям: 1) наличие одной из трех категорий неврологических заболеваний (цереброваскулярные заболевания, нейроциркуляторная дистония, синдром хронической боли); 2) не менее 2 основных симптомов при депрессивном эпизоде легкой степени тяжести (F32.0) и 4 при депрессивном эпизоде средней степени тяжести (F32.1), а также дополнительных симптомов депрессии по критериям МКБ-10, при условии их длительности не менее 2 нед; 3) оценка от 8 до 24 (включительно) баллов по шкале депрессии Гамильтона (HAMD-17); 4) от 3 до 4 баллов по шкале общего клинического впечатления — CGI-S; письменное информированное согласие пациента на участие в observationalном исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были: 1) наличие суицидального риска (т.е. более 2 баллов по пункту 3 шкалы HAMD-17 и/или по клинической оценке исследователя); 2) наличие психотических симптомов (по клинической оценке лечащего врача); 3) тяжелые или декомпенсированные соматические или неврологические заболевания; 4) печеночная недостаточность; 5) установленная ранее индивидуальная непереносимость либо неэффективность вальдоксана (агомелатин) в анамнезе при назначении препарата в адекватной дозе (не менее 25 мг в сутки) и при должной длительности (не менее 4 нед); 6) резистентность к терапии другими антидепрессантами.

Вальдоксан назначался вечером в стартовой терапевтической дозе 25 мг (1 таблетка) 1 раз в сут в течение 6 нед. При отсутствии удовлетворительного начального терапевтического эффекта допускалось повышение дозы до 50 мг в сутки (2 таблетки), начиная с 10—14-го дня терапии.

Для оценки эффективности терапии использовались стандартные психометрические инструменты: 17-пунктовая шкала депрессии Гамильтона (HAMD-17), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), вопросник для оценки сна (LEEDS), шкала для оценки утомляемости (FSS), шкала общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I), тест Шульце. Переносимость терапии вальдоксаном определялась на основании нежелательных явлений, зарегистрированных в течение всего периода исследования, а также лабораторного мониторинга основных показателей функции печени (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин).

Результаты

Среди больных, включенных в исследование, преобладали лица трудоспособного возраста, $\frac{3}{4}$ (76,5%) пациентов были в возрасте от 30 до 59 лет; 68,59% пациентов сохраняли профессиональную занятость. Половина пациентов (55,60%) имели высшее образование. Женщины в исследуемой выборке доминировали над мужчинами — 3:1. Большинство пациентов были вполне благополучны в социальном плане, в частности, $\frac{2}{3}$ (65,34%) из них состояли в браке. Таким образом, под нашим наблюдением находились преимущественно социально адаптированные пациенты.

По основному неврологическому заболеванию пациенты были относительно равномерно распределены по 3 нозологическим категориям (критерий включения 1) (табл 1).

В большинстве случаев основное неврологическое заболевание имело хроническое течение (средняя длительность составила 6 лет). У 56,68% пациентов помимо основного неврологического расстройства наблюдались сопутствующие соматические заболевания, среди которых лидирующее положение занимала артериальная гипертензия, наблюдавшаяся у 28,52% пациентов. Согласно шкале CGI-S, у большинства (64,62%) больных состояние до лечения было умеренной степени тяжести. На протяжении всего исследования пациенты продолжали получать терапию по поводу основного неврологического и/или сопутствующего соматического заболевания.

По мнению исследователей, сопутствующая основному неврологическому заболеванию депрессия у 117 (42,24%) больных была легкой и у 160 (57,76%) имела среднюю степень выраженности. Средний суммарный балл оценки депрессии по шкале HAMD-17 составил 15,3±3,8 балла. Сумма баллов по самооценочной госпитальной шкале депрессии HADS-D составила 9,7±3,3 балла, что соответствует субклинически выраженной депрессии. В то же время средний показатель тревоги по госпитальной шкале тревоги HADS-A составил 11,0±3,5, что соответствует клинически выраженной тревоге, которая имела у 56,02% пациентов.

Ведущими клиническими симптомами депрессии у обследованных пациентов были нарушения сна, утомляемость или снижение активности, а также пониженный фон настроения, которые наблюдались почти у 90% больных. В то же время пищевая и сексуальная мотивации нарушались редко, что, видимо, обусловлено условиями отбора (исключение пациентов с тяжелыми депрессиями). Распределение частых и редких симптомов депрессии приведено в табл. 2.

Таблица 1. Распределение пациентов согласно нозологической категории основного неврологического заболевания

Диагноз по МКБ-10	Число больных	%
Цереброваскулярные заболевания (I67.2; I67.4; I67.8; I67.9; I69)	88	31,77
Нейроциркуляторная дистония (G90; G94; F45.3)	109	39,35
Синдром хронической боли (G44.2; G50.0; G63.2; M25.5; M42; F45.4)	80	28,88

Таблица 2. Распространенность (в %) симптомов депрессии у обследованных больных

Частые симптомы депрессии		Редкие симптомы депрессии	
симптом	% больных	симптом	% больных
Нарушение сна	93,86	Чувство вины или низкая самооценка	41,52
Утомляемость или снижение активности	84,84	Возбуждение или заторможенность движений или речи	31,41
Пониженное или печальное настроение	82,31	Снижение полового влечения	27,44
Трудности при сосредоточении	70,40	Расстройство аппетита, приводящее к изменению веса	8,30
Утрата интересов или чувства удовольствия	62,09		

Примечание. К частым симптомам отнесены встречающиеся более чем у половины больных, к редким — менее чем у половины больных.

Таблица 3. Нежелательных явления, приведшие к преждевременному выбыванию пациентов из исследования

Симптом	Число больных	Предполагаемая связь с приемом препарата
Аллергическая реакция	2	Сомнительная
Ухудшение сна	3	Вероятная
Головокружение и слабость (через 30 мин после приема препарата)	1	Вероятная
Тошнота, рвота, диарея, общая слабость, вздутие живота	1	Сомнительная

Одной из ведущих жалоб (помимо расстройств настроения) была усталость, которая субъективно оценивалась в среднем по группе как тяжелый симптом — $4,5 \pm 1,15$ балла по шкале FSS. Субъективная оценка больными тяжести утомляемости коррелировала с объективными показателями устойчивости внимания и работоспособности по тесту Шульте. Так, эффективность работы в среднем по группе составила $51,6 \pm 20,3$ с, что соответствует 2 баллам по 5-балльной шкале. Показатель степени встраиваемости в среднем по группе составил $1,01 \pm 0,13$ единицы. Соответствие коэффициента встраиваемости уровню 1,0 или выше свидетельствует, что испытуемый затрачивает больше времени на подготовку к основной работе, чем этого требуется в норме. Коэффициент психической устойчивости (выносливости) больных к выполнению заданий также превышал нормативные показатели (меньше 1,0) и составил $1,0 \pm 0,11$ единицы.

Почти половина (55,59%) пациентов перед включением в исследование лечились психотропными средствами в течение последнего года; 30,32% больных применяли препараты растительного происхождения и 14,44% — транквилизаторы, 7,94% имели опыт приема антидепрессантов. Это косвенно свидетельствует о низкой приверженности неврологов к назначению пациентам с депрессией специфической терапии.

На момент включения в исследование 16,61% лечились в стационаре и 82,31% получали амбулаторное лечение. Из исследования преждевременно выбыли 11 (3,97%) пациентов. Среди причин преждевременного выхода этих больных из исследования были «отказ пациента от дальнейшего участия» и «неэффективность терапии» — у 36,36% пациентов, «нежелательные явления» — у 63,64%. По группе в целом нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, наблюдались у 7 (2,53%) пациентов. Их перечень представлен в табл. 3.

Среди пациентов, полностью завершивших исследование, только 10,53% пациентам потребовалось увеличение дозы вальдоксана до 50 мг. Основная часть (89,47%) пациентов, по мнению врачей, хорошо реагировали на начальную дозу препарата (25 мг) и в этих

случаях не потребовалось повышения дозы в ходе лечения.

Эффективность терапии вальдоксаном. Уже после 1-й недели терапии отмечалось значимое снижение общего балла по шкале HAMD-17. Сумма баллов по ней через 1 нед терапии снизилась с $15,4 \pm 3,8$ до $12,7 \pm 4,3$ ($p < 0,00001$). После завершения курса терапии (после 6 нед лечения) оценка составила $4,7 \pm 3,2$ балла. Согласно общепринятой интерпретации результатов по HAM-D, у пациента нет депрессии, если суммарная оценка не превышает 7 баллов. Таким образом, к концу лечения у подавляющей части (81,20%) пациентов депрессивная симптоматика была купирована. Важно отметить, что у половины (55,26%) больных купирование депрессивной симптоматики произошло через 4 нед лечения. Динамика регресса депрессии по шкале HAMD-17 представлена на рис. 1.

Через 6 нед терапии респондеры (больные, у которых сумма баллов по шкале HAMD-17 уменьшилась не менее чем в 2 раза) составили 82,33% от всех леченых пациентов. Появление респондеров было отмечено уже после 1-й недели терапии, и далее их доля неуклонно возрастала.

Аналогичные результаты влияния терапии были отмечены и по шкале HADS-D. Сумма баллов по этой шкале статистически достоверно снизилась уже после 1-й недели терапии ($8,8 \pm 3,4$ против $9,7 \pm 3,3$ балла до лечения, $p < 0,00001$); через 6 нед она составила $4,3 \pm 3,1$ балла ($p < 0,00001$), и полная редукция депрессивной симптоматики была достигнута у 83,46% пациентов.

Вальдоксан оказал хороший эффект и на тревожную составляющую депрессии. Начало антитревожного эффекта проявилось уже на 1-й неделе лечения. Сумма баллов по госпитальной шкале тревоги — HADS-A статистически достоверно снизилась после 1-й недели терапии ($9,6 \pm 3,4$ против $11,0 \pm 3,5$ балла до лечения, $p < 0,00001$); через 6 нед терапии она составила $4,8 \pm 3,1$ балла ($p < 0,00001$), и полная редукция тревожной симптоматики была достигнута у 80,83% пациентов. Более $\frac{2}{3}$ (73,68%) пациентов после завершения курса терапии не имели ни тревожных, ни депрессивных симптомов.

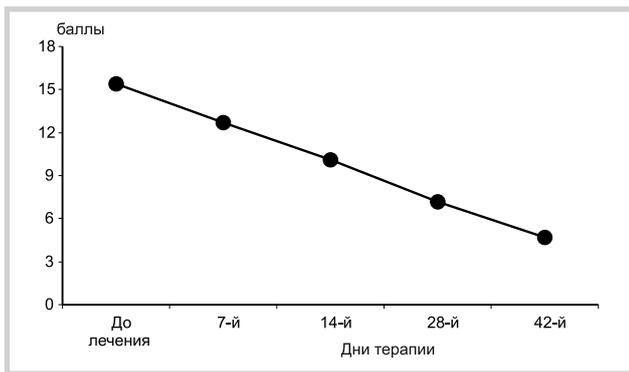


Рис. 1. Динамика регресса депрессии по HAMD-17, баллы.

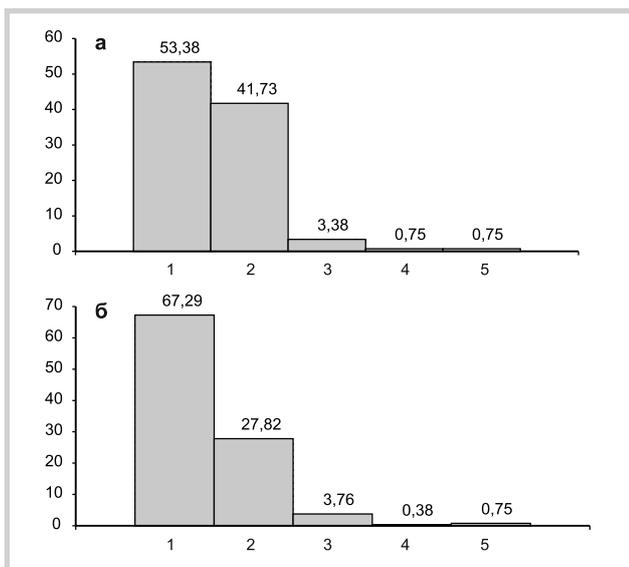


Рис. 2. Оценка эффективности терапии вальдоксаном пациентом (а) и врачом (б).

1 — отлично, 2 — хорошо, 3 — удовлетворительно, 4 — плохо, 5 — нет данных.

Оценка эффективности вальдоксана с помощью шкалы CGI-I показала, что выраженное улучшение состояния больных и очень выраженное улучшение (5 и 6 баллов) было достигнуто у (34,96%) пациентов через 2 нед лечения, у 58,65% пациентов — через 4 нед лечения. После завершения курса лечения выраженное улучшение состояния больных и очень выраженное улучшение (5 и 6 баллов) было отмечено у 78,95% больных; небольшое (4 балла) — у 15,41% пациентов. Не произошло изменений в состоянии (3 балла) у 1,13% пациентов, и лишь у 1 (0,38%) пациента наблюдалось некоторое ухудшение состояния (2 балла).

Под влиянием проведенной терапии наблюдалась также редукция нарушений функционирования пациентов. В частности, после проведенного курса терапии вальдоксаном средняя степень утомляемости по шкале FSS составила $2,67 \pm 1,55$ против $4,48 \pm 1,15$ балла до начала терапии ($p < 0,00001$). Таким образом, после завершения курса лечения у пациентов регрессировала клинически значимая утомляемость. Причем достоверный тренд позитивной динамики наблюдался уже после 1-й недели терапии. Объективная оценка работоспособности по тесту Шульте показала, что под влиянием терапии вальдоксаном достоверно улучшилась эффективность

работы. После проведенного курса терапии вальдоксаном эффективность работы в среднем по группе составила $45,0 \pm 11,7$ с против $52,0 \pm 20,6$ с до начала терапии ($p < 0,00001$), что соответствует улучшению эффективности работы до 3 баллов по 5-балльной шкале (до лечения эффективность работы составляла 2 балла). Кроме того, под влиянием проведенного лечения нормативных показателей достиг коэффициент психической устойчивости (выносливости) больных к выполнению заданий, он составил $0,989 \pm 0,098$ единицы (в норме показатель должен быть меньше единицы). Описанная позитивная динамика наблюдалась независимо от характера основного неврологического заболевания.

Многомерная оценка субъективных параметров сна по шкале LEEDS показала, что улучшение сна наблюдается уже после 1-й недели лечения и достигает максимума к концу курса терапии. При этом позитивные изменения отмечались по всем анализируемым параметрам сна.

Наиболее выраженное позитивное влияние вальдоксан оказал на функцию засыпания. Обращает на себя внимание также субъективное уменьшение ночных пробуждений и нарастание ощущения бодрости в течение дня. В отличие от большинства препаратов гипнотического действия, вальдоксан не оказывал негативного эффекта на функцию равновесия и координацию движений после пробуждения.

Общая оценка эффективности терапии вальдоксаном, проведенная врачами и пациентами, имела общую направленность с превалированием оценки «отличный эффект» (рис. 2).

Более 95% пациентов полностью завершили исследование, что свидетельствует о высокой приверженности к лечению вальдоксаном. Также о приверженности свидетельствует желание 84,59% пациентов продолжить прием вальдоксана. Врачи рекомендовали продолжить курс лечения вальдоксаном 87,22% пациентам.

Безопасность терапии вальдоксаном. Врачи и пациенты высоко оценили переносимость терапии вальдоксаном. Врачи отметили отличную (нежелательные реакции отсутствуют) переносимость препарата у 78,95% пациентов. Ни у одного больного врачи не оценили переносимость терапии вальдоксаном как плохую и не отметили серьезных нежелательных явлений. Среди пациентов более половины (69,55%) также оценили переносимость вальдоксана как отличную. Информация о нежелательных явлениях была внесена в карты 56 пациентов (20,22% из 277 пациентов, включенных в исследование). Все нежелательные явления встречались с частотой менее 5%. Наиболее частые побочные эффекты (диапазон — 5%), зафиксированные в ходе исследования, представлены в табл. 4.

Объективно вальдоксан не оказал какого-либо влияния на артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Не было выявлено также статистически значимых в ходе терапии изменений массы тела. В период приема вальдоксана достоверно увеличались следующие биохимические показатели: общий билирубин, АСТ, АЛТ, но их колебания оставались в пределах нормы.

Обсуждение

Результаты кратковременной (6 нед) терапии вальдоксаном больных с мягкой и умеренной депрессией при

Таблица 4. Нежелательные явления

Симптом	Число больных	
	n	%
Головная боль	13	4,69
Дневная сонливость	9	3,25
Ухудшение сна	8	2,89
Повышение АД	8	2,89
Головокружение	7	2,53
Тошнота	7	2,53
Сухость во рту	5	1,81
Диарея	3	1,08
Повышение АЛТ и АСТ	3	1,08
Сердцебиение	3	1,08

изученных неврологических заболеваниях свидетельствуют о высокой его терапевтической активности: число респондеров среди пациентов, закончивших исследование, составило 82,33%. Получены дополнительные подтверждения быстрого развертывания тимоаналептического и анксиолитического эффектов вальдоксана, первые значимые признаки которых регистрировались уже на 1-й неделе терапии. Столь быстро реализующийся эффект, возможно, связан с особым механизмом действия вальдоксана, принципиально отличающим его от всех других современных антидепрессантов.

Проведенное исследование еще раз продемонстрировало клинические особенности коморбидной психической патологии при неврологических заболеваниях. В первую очередь это касается тревожной симптоматики и превалирования таких неспецифических симптомов, как нарушения сна и повышенная усталость, которые, по данным литературы, плохо поддаются лечению, и, сохраняясь длительное время, могут быть основой для формирования рецидива депрессии. При этом было подтверждено ранее установленное [6] влияние вальдоксана и на тревогу. Результаты данного исследования показали, что уровень тревоги у пациентов прогрессивно снижался на протяжении всего курса терапии, и к завершающему визиту полная редукция тревожной симптоматики была достигнута у 80,83% пациентов.

Нарушение структуры сна может рассматриваться как целевой симптом при выборе вальдоксана. Вальдоксан — первый препарат, антидепрессивный эффект которого реализуется через нормализацию циркадианных ритмов. Высокая эффективность вальдоксана во многом объясняется его двойным воздействием на биологические механизмы депрессии. Действие вальдоксана как агониста к рецепторам мелатонина позволяет ему оказывать влияние

на хронобиологические нарушения (в частности, нормализовывать цикл сон—бодрствование), тогда как антагонизм к 5-HT_{2C}-рецепторам позволяет активизировать нейромедиаторные системы. Клинические исследования показывают, что, несмотря на сопоставимый с другими средствами антидепрессивный эффект, вальдоксан вызывает более быстрое и выраженное улучшение показателей «пробуждение» и «качество сна». Результаты также показали субъективное уменьшение ночных пробуждений (максимально улучшившийся показатель) и нарастание ощущения бодрости в течение дня.

Кроме того, дополнительным механизмом действия вальдоксана является опосредованное высвобождение норадреналина и дофамина во фронтальной коре, что предполагает эффективность препарата в отношении когнитивных нарушений. Настоящее исследование показало, что наряду с купированием ощущения усталости, у пациентов увеличивается эффективность работы (в том числе за счет когнитивной составляющей). Важно, что под влиянием проведенного лечения нормативных показателей достиг коэффициент психической устойчивости (выносливости) больных к выполнению заданий (данные теста Шульте).

Побочные эффекты вальдоксана немногочисленны и, в основном, носят преходящий характер. Препарат не влияет на функцию сердечно-сосудистой системы и массу тела.

Данные по оценке нежелательных явлений полностью согласуются с результатами предыдущих исследований [4] и свидетельствуют о благоприятном профиле переносимости и безопасности вальдоксана у пациентов с депрессией, ассоциированной с неврологическими заболеваниями.

Столь оптимистичные результаты эффективности вальдоксана, полученные в настоящем исследовании, должны мотивировать клиницистов на расширение использования антидепрессивной терапии для лечения депрессии у неврологических больных. К сожалению, в настоящее время симптомы депрессии часто игнорируются клиницистами, что неизбежно приводит к формированию ее нелеченых хронических форм. Проведенное исследование показало, что в качестве использовавшейся ранее психотропной терапии у включенных в исследование пациентов лидирующее положение занимали препараты растительного происхождения (применялись у 30,32% больных) и транквилизаторы (применялись у 14,44% больных). И только 7,94% больных имели опыт приема антидепрессантов. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения образовательных программ для неврологов по лечению пациентов с коморбидной депрессией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике (по результатам программы «Компас»). Консилиум 2004; 6: 2: 154—158.
2. Goodwin G.M., Emsley R., Rembry S. et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2009; 70: 1128—1137.
3. Harwood D., Hawton K., Hope T., Jacob R. Psychiatric disorder and personality factors associated with suicide in older people: a descriptive and case-control study. International Journal of Geriatric Psychiatry 2001; 16: 155—165.
4. Loo H., Hale A., D'Haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 239—247.
5. San L., Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. Eur Psychiatry 2008; 23: 396—402.
6. Stein D.J., Ahokas A.A., de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 561—566.