

Применение мелатонинергических антидепрессантов для стабилизации ремиссии при депрессии, коморбидной с алкоголизмом, тревожными расстройствами и нейропсихиатрическими заболеваниями: систематический обзор

The use of melatonergic antidepressants for stabilization of remission in depression comorbid with alcohol abuse, anxiety or neuropsychiatric disorders: a systematic review

doi: 10.17816/CP15560

Обзор

Svetlana Klimanova¹, Dmitriy Radionov¹,
Natalya Shova¹, Julia Kotsyubinskaya¹,
Yuliia Yarygina¹, Anna Berezina¹,
Nataliya Sivakova¹, Diana Starunskaya¹,
Olga Yakunina¹, Aleksandra Andrianova¹,
Denis Zakharov¹, Ksenia Rybakova¹,
Tatiana Karavaeva^{1,2,3,4}, Anna Vasileva^{1,5},
Vladimir Mikhailov^{1,6}, Evgeny Krupitsky^{1,7}

¹ V.M. Bekhterev National Research Medical Centre for
Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University,
Saint Petersburg, Russia

⁴ N.N. Petrov National Medicine Research Center of oncology,
Saint Petersburg, Russia

⁵ North-Western State Medical University named after
I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁶ Almazov National Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

⁷ Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg,
Saint Petersburg, Russia

Светлана Климанова¹, Дмитрий Радионов¹,
Наталья Шова¹, Юлия Коцюбинская¹,
Юлия Ярыгина¹, Анна Березина¹,
Наталья Сивакова¹, Диана Старунская¹,
Ольга Якунина¹, Александра Андрианова¹,
Денис Захаров¹, Ксения Рыбакова¹,
Татьяна Каравеева^{1,2,3,4}, Анна Васильева^{1,5},
Владимир Михайлов^{1,6}, Евгений Крупицкий^{1,7}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Минздрава
России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Depression is one of the most common mental disorders and is associated with a significant increase in the risk of mental and somatic comorbidities. The chronobiological theory of the pathogenesis of depression explains the relationship between the symptoms of depression and disturbance of circadian rhythm regulation. Disrupted circadian rhythms are also observed in other disorders such as alcohol use disorder, anxiety disorders, epilepsy, and Parkinson's disease. Therefore, there is a growing interest in the use of medications with a melatonergic mechanism of action in the treatment of depression comorbid with the aforementioned disorders.

AIM: This review aims to systematically examine the evidence for the use of melatonergic antidepressants (agomelatine and fluvoxamine) in the treatment of depression comorbid with alcohol abuse, anxiety disorders (including phobic anxiety, panic, and generalized anxiety disorders), or neuropsychiatric disorders (such as epilepsy and Parkinson's disease).

METHODS: This systematic review included experimental studies, systematic reviews, and meta-analyses published in English and Russian, which examined the use of fluvoxamine and agomelatine in adult patients with recurrent depressive disorder (ICD-10) or major depressive disorder (DSM-5) comorbid with alcohol abuse, anxiety or neuropsychiatric disorders. The search was conducted in the PubMed, Cochrane Library and eLIBRARY.RU scientific databases. The quality of the selected studies was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool, which is used to evaluate the risk of systematic errors in clinical studies. The results were presented as a narrative synthesis and grouped by the comorbidities evaluated.

RESULTS: A total of 20 articles were reviewed (with a pooled sample size of $n=1,833$ participants). The results suggest that melatonergic antidepressants might help in reducing depressive and anxiety symptoms, improve sleep, decrease alcohol cravings, and alleviate the severity of motor symptoms in Parkinson's disease. Moreover, the use of pharmacogenetic testing to select the medication and dosage may enhance its therapeutic effectiveness.

CONCLUSION: The review demonstrates a significant lack of clinical data and guidelines on the use of melatonergic medications for the treatment of depression comorbid with other disorders. In this regard, it is currently difficult to draw a definitive conclusion regarding the efficacy and safety of agomelatine and fluvoxamine in the treatment of these comorbidities. Available studies suggest an improvement in the clinical manifestations of the comorbidities. Future research directions might include the development and implementation of double-blind, randomized clinical trials to study the use of melatonergic medications in patients with depression comorbid with other disorders.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Депрессия является одним из самых распространенных психических заболеваний, при котором существенно увеличивается риск развития сопутствующих психиатрических и соматических расстройств. Хронобиологическая теория патогенеза депрессии объясняет взаимосвязь депрессивных симптомов с нарушениями регуляции циркадного ритма. Изменения циркадного ритма также наблюдаются при других заболеваниях: синдроме зависимости от алкоголя, тревожных расстройствах, эпилепсии и болезни Паркинсона. В связи с этим растет интерес к использованию препаратов с мелатонергическим механизмом действия в терапии депрессии, коморбидной с вышеперечисленными расстройствами.

ЦЕЛЬ: Целью данной работы является систематический обзор исследований, рассматривающих применение мелатонергических антидепрессантов (агомелатина и флувоксамина) для лечения депрессии, коморбидной с алкогольной зависимостью, тревожными расстройствами (тревожно-фобическое, паническое, генерализованное тревожное расстройство) или нейropsychиатрическими заболеваниями (эпилепсия, болезнь Паркинсона).

МЕТОДЫ: Для проведения систематического обзора отбирались экспериментальные исследования, систематические обзоры или метаанализы, опубликованные на английском и русском языках и описывающие применение флувоксамина и агомелатина в группах взрослых испытуемых, имеющих коморбидный диагноз рекуррентного депрессивного расстройства (согласно МКБ-10) или большого депрессивного расстройства (согласно DSM-5) с алкогольной зависимостью, тревожными расстройствами или нейропсихиатрическими заболеваниями. Поиск осуществлялся в научных базах PubMed, Cochrane Library и eLIBRARY.RU. Качество отобранных исследований оценивалось с помощью Кокрейновского инструмента по оценке рисков систематических ошибок (Cochrane Risk of Bias tools). Результаты были представлены в виде нарративного синтеза и сгруппированы в соответствии с изучаемыми коморбидными состояниями.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Всего было рассмотрено 20 статей (общая численность участников — 1833 человека). Результаты предполагают, что мелатонинергические антидепрессанты могут способствовать уменьшению депрессивной и тревожной симптоматики, улучшению сна, а также снижению влечения к употреблению алкоголя и выраженности двигательных симптомов болезни Паркинсона. Кроме того, использование фармакогенетического тестирования для выбора препарата и дозировки может повышать его терапевтическую эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Результаты обзора выявляют выраженный недостаток клинических данных и руководств по применению препаратов с мелатонинергическим механизмом действия при депрессии, сочетанной с другими состояниями. В связи с этим в настоящее время затруднительно сделать однозначный вывод об эффективности и безопасности применения агомелатина и флувоксамина при данных коморбидных нозологиях. Существующие исследования свидетельствуют об улучшении проявлений сочетанной симптоматики рассмотренных заболеваний. Дальнейшие направления исследований могут включать разработку и проведение двойных слепых рандомизированных клинических исследований по изучению применения мелатонинергических препаратов при депрессии, коморбидной с другими заболеваниями.

Keywords: *melatoninergetic antidepressants; depression; anxiety disorders; alcohol abuse; epilepsy; Parkinson's disease*

Ключевые слова: *мелатонинергические антидепрессанты; депрессия; тревожные расстройства; алкоголизм; эпилепсия; болезнь Паркинсона*

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия является одним из самых распространенных психических заболеваний. В глобальном опросе Всемирной организации здравоохранения от 13,7 до 22% респондентов в различных странах сообщили о том, что испытывали симптомы депрессии за последние 12 месяцев [1]. При этом уровень заболеваемости депрессией в последние годы неизменно растет, в том числе вследствие пандемии [2]. Наличие депрессивных симптомов существенно увеличивает риск развития других психиатрических и соматических расстройств, включая прежде всего тревогу, зависимость от психоактивных веществ, а также нейродегенеративные и другие неврологические заболевания [3, 4]. По некоторым оценкам, коморбидность депрессии с другими психическими расстройствами составляет от 36,7 до 73,5% [5].

Наличие коморбидного с депрессией заболевания существенно усложняет лечение: повышает обращаемость за помощью, но снижает приверженность лечению, затрудняет подбор медикаментозной терапии и в целом ухудшает прогноз заболевания [6]. В то же время успешное лечение симптомов депрессии ассоциировано с существенным уменьшением клинических симптомов коморбидного заболевания [7]. Также стоит отметить, что подбор фармакологического лечения при коморбидных расстройствах затруднен ввиду того, что в рандомизированных клинических испытаниях при разработке медикаментозных препаратов частым критерием исключения является наличие сопутствующего психического, неврологического или соматического заболевания [8]. В связи с этим изучение и разработка новых подходов к лечению депрессивных расстройств, коморбидных с другими

психическими и соматическими заболеваниями, имеют высокую исследовательскую и практическую значимость.

Патофизиологические механизмы формирования депрессии до конца не ясны. Хронобиологическая теория объясняет взаимосвязь депрессивных симптомов и нарушений сна и циркадного ритма как одного из наиболее часто встречающихся симптомов [9–11]. Причем десинхронизация циркадной организации может включать снижение количества медленных волн сна, уменьшение латентности фазы сна с быстрыми движениями глаз (REM), нарушения во времени циклов REM/non-REM [12], дневную сонливость [13], изменение суточных температурных показателей [14] и варьировать от внутрисуточных до сезонных колебаний [14, 15]. Нарушения сна и циркадного ритма часто возникают при депрессии и, как правило, сохраняются на разных стадиях расстройства (продромальный период, острые эпизоды и периоды ремиссии) [16]. Эти нарушения могут повышать риск формирования депрессии, утяжелять симптоматику уже имеющегося депрессивного расстройства, снижать качество ремиссии, а также усиливать резистентность к лечению [17, 18]. Однако однозначного объяснения связи хронобиологических нарушений и депрессивной симптоматики на данный момент не существует. Одна из теорий называет предпосылкой одновременное проявление нарушений регуляции циркадной системы и серотонинергических функций [19].

Мелатонин, будучи продуктом метаболизма серотонина и основным гормоном эпифиза, участвует в регуляции циркадного ритма [20–22]. Помимо этого, нарушения мелатониновой регуляции также связывают с ухудшением деятельности сердечно-сосудистой и иммунной систем, канцерогенезом, усилением свободно-радикального окисления и рядом других процессов [19]. По причине того что при депрессии наблюдается пониженный уровень концентрации мелатонина, некоторые авторы считают депрессию «синдромом пониженного мелатонина» [19, 20].

Современные методы лечения депрессии руководствуются в основном моноаминными теориями патофизиологии депрессии и включают применение трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые, как известно, увеличивают внеклеточную

концентрацию моноаминовых нейротрансмиттеров [21]. Вместе с тем антидепрессанты данного класса не только не оказывают значимого влияния на нарушения сна, циркадного и/или сезонного ритма, но и, по некоторым данным, могут их усилить [12, 22, 23].

Учитывая существование хронобиологических нарушений при депрессии и данных относительно их лечения с целью снижения симптомов депрессии, все больший интерес вызывает использование препаратов мелатонинергического действия.

Агомелатин является первым зарегистрированным антидепрессантом, действие которого направлено в основном на мелатонинергическую систему. Агомелатин — агонист мелатониновых рецепторов MT1 и MT2 и антагонист серотонинового рецептора 5HT2C. Данные клинических исследований указывают на то, что агомелатин сравним по эффективности с другими антидепрессантами в отношении снижения симптомов депрессии и ангедонии, но превосходит их в улучшении показателей сна, а также за счет минимального количества побочных эффектов [15, 23–26]. Однако есть сообщения, что агомелатин может способствовать ухудшению показателей печени, поэтому токсичность данного препарата при длительном приеме в настоящее время неясна [23, 24].

Флувоксамин относится к антидепрессантам класса СИОЗС. При этом флувоксамин ингибирует катаболизм мелатонина за счет угнетения активности цитохромов CYP1A2 и CYP2C19 — ферментов, участвующих в метаболизме эндогенного мелатонина, в связи с чем прием антидепрессанта способствует увеличению ночной концентрации мелатонина в крови [27, 28]. Несмотря на то что флувоксамин широко применяется для снижения депрессивной симптоматики, исследования, посвященные изучению его действия на циркадные ритмы, немногочисленны и противоречивы. В одном исследовании сообщалось об ухудшении характеристик сна при использовании флувоксамина [29], в то время как в другом отмечалось его значимое влияние на снижение нарушений сна и улучшение показателей полисомнографии [30].

Коморбидность депрессии с синдромом алкогольной зависимости

Распространенность злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости среди пациентов с депрессивными расстройствами значимо превышает

показатели общей популяции, достигая в среднем 21–30% у пациентов с депрессией по сравнению с 16% в общей популяции [31, 32]. Стоит подчеркнуть, что некоторые исследования показывают более высокий уровень встречаемости данных коморбидных состояний (например, в работе Kurhaluk [33] распространенность варьирует от 12 до 79%), что может объясняться неоднородностью включаемых нозологических единиц депрессии и алкогольной зависимости.

Коморбидность депрессии и алкогольной зависимости в 2–3 раза чаще наблюдается у мужчин [31, 34] и ассоциирована с наличием тревожных и личностных расстройств [34]. Высокая встречаемость сочетания данных заболеваний может быть обусловлена как наследственными факторами, так и единими нейробиологическими механизмами, задействованными при обоих расстройствах [31, 35, 36]. Коморбидное состояние депрессии и синдрома алкогольной зависимости связано с большей тяжестью и длительностью обоих заболеваний, значительным количеством госпитализаций, низким качеством жизни пациентов, высоким риском суицида, повышенной резистентностью к лечению и количеством рецидивов, высокой смертностью [32, 34, 35, 37–39]. Наличие симптомов депрессии и алкогольной зависимости также затрудняет диагностику обоих заболеваний [31, 40, 41], в первую очередь оценку того, является ли депрессивное состояние вторичным по отношению к алкогольному злоупотреблению или предваряет его. Кроме того, коморбидность заболеваний усложняет подбор эффективного медикаментозного лечения, которое бы существенно снижало симптомы обоих заболеваний [40, 42, 43].

Одним из подходов к разработке эффективного лечения коморбидных состояний является оценка схожих механизмов, которые лежат в основе обоих заболеваний. Как и в упомянутом ранее хронобиологическом подходе к пониманию патогенеза депрессивных расстройств, при синдроме зависимости от алкоголя также наблюдается десинхронизация циркадных ритмов, которая, по некоторым оценкам, может являться маркером тяжести зависимости [44]. Данные исследований указывают на то, что уже при однократном приеме небольшой дозы алкоголя наблюдаются изменения температуры тела, при высокой дозе — уровня кортизола и мелатонина. Более существенные и продолжительные изменения в выработке мелатонина происходят

при развитии синдрома зависимости от алкоголя [33, 38, 44]. Влечение к употреблению алкоголя как одной из форм мотивации к вознаграждению также может быть связано с циркадными ритмами наряду с другими факторами личности и окружения [45, 46]. Помимо этого, о связи циркадного ритма и алкогольной зависимости свидетельствуют данные о том, что люди, склонные к позднему засыпанию и пробуждению, так называемые совы, более предрасположены к развитию зависимости от психоактивных веществ [33, 44–46].

В связи с этим изучение применения медикаментозных препаратов, влияющих на мелатонинергическую систему (например, агомелатина и флувоксамина), при коморбидных состояниях депрессии и синдрома алкогольной зависимости имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

Коморбидность депрессии с тревожными расстройствами

По мнению исследователей, сопутствующие психические расстройства у пациентов с депрессией являются скорее правилом, чем исключением. Широко признано, что депрессия и тревожные расстройства часто возникают одновременно, при этом наличие одного из двух расстройств увеличивает риск последующего развития другой (коморбидной) патологии. По некоторым оценкам, частота встречаемости тревожных расстройств у пациентов с депрессией варьирует от 40 до 60% [47, 48]. Кроме того, коморбидность депрессии и тревожных расстройств связана с большей тяжестью симптомов и повышенным суицидальным риском [49]. Также описывается высокая распространенность случаев злоупотребления алкоголем и другими психоактивными веществами у данной группы пациентов [50–52]. Стоит отметить, что депрессия, сочетанная с тревожными расстройствами, ассоциирована с трудностями социального функционирования и усиливает вклад в бремя болезни и нагрузку на систему здравоохранения. Согласно некоторым данным, у таких пациентов отмечается низкий уровень образования, высокие показатели безработицы и отягощенность психотравматизацией в детском возрасте [50, 53].

Несмотря на многочисленные данные о наличии общих патогенетических механизмов в формировании депрессии и тревожных расстройств, а также эффективности схожей лекарственной терапии

(например, СИОЗС), наблюдается более высокая частота резистентных к лечению случаев среди коморбидных пациентов по сравнению с теми, у кого любое из заболеваний протекало изолированно [54, 55]. Похожие данные отражены в результатах исследования, проведенного van Balkom и соавт. [56], где наличие сопутствующих тревожных расстройств у пациентов с депрессией было ассоциировано с недостаточным ответом на терапию, снижением вероятности положительного прогноза и более низкой частотой ремиссий [56]. Таким образом, совершенствование подходов к терапии данной группы пациентов обладает важным прикладным значением.

В настоящее время продолжается изучение этиопатогенетических механизмов депрессии и тревожных расстройств. В частности, большое внимание уделяется хронобиологической концепции [57–59]. Учитывая нарушение обмена мелатонина, десинхронизацию циркадных ритмов и ассоциированные нарушения сна, характерные для пациентов как с депрессией, так и с тревожными расстройствами, перспективным представляется оценка препаратов, обладающих мелатонинергическим эффектом (агомелатин, флувоксамин) [60–62]. Хотя число исследований об эффективности использования данной группы препаратов при депрессии и тревожных расстройствах растет, по-прежнему отсутствуют какие-либо систематизированные данные об эффективности и безопасности их применения в случаях коморбидности.

Коморбидность депрессии с эпилепсией

Депрессивное расстройство — одно из распространенных проявлений психопатологических нарушений, наблюдаемое при эпилепсии как следствие хронической эпилептизации головного мозга, существенно усложняющее течение основного заболевания. У пациентов с отсутствием контроля над припадками распространенность депрессивного расстройства составляет от 20 до 55% [63].

В крупном исследовании нарушения сна наблюдались в 2 раза чаще у пациентов, страдающих эпилепсией, по сравнению с контрольной группой. Наиболее распространенными нарушениями сна у больных эпилепсией являются чрезмерная дневная сонливость, бессонница и нарушение дыхания во сне [64, 65]. Для поддержания сна особое значение имеет гормон мелатонин, который обладает

нейромодулирующими свойствами, выполняет ингибирующую функцию в центральной нервной системе и регулирует циркадные ритмы. Мелатонин обладает антиоксидантным, нейропротекторным, противосудорожным, а также анксиолитическим действием. На различных экспериментальных моделях было обнаружено, что лечение мелатонином до или после каинат-индуцированного эпилептического статуса оказывает влияние на окислительный стресс и развитие эпилептогенеза. Лечение мелатонином подавляет каинат-индуцированные судорожные состояния [66].

С 1912 г., когда был разработан фенобарбитал, было разработано множество противоэпилептических препаратов, тем не менее проблема контроля над приступами остается актуальной и по сей день. Политерапия часто приводит к ряду нежелательных явлений, включая неврологические нарушения (сонливость, атаксия, головокружение), психиатрические и поведенческие симптомы, а также метаболические изменения [67–69]. Потребность в лучшей переносимости противоэпилептических препаратов для этой группы людей еще более актуальна. Использование препаратов с мелатонинергическим действием может быть перспективным в целях удержания контроля над приступами, оптимизации переносимости противоприступной терапии, стабилизации сопутствующих коморбидных психических расстройств и улучшения качества сна [70, 71].

Коморбидность депрессии с болезнью

Паркинсона

Депрессивные расстройства, наблюдаемые при болезни Паркинсона (БП), включают большую депрессию, малую депрессию и дистимию. Пациенты с легкой депрессией могут формально не соответствовать критериям депрессивного расстройства согласно DSM-5, но болезненные проявления значительно усложняют основное заболевание [72, 73]. Большинство случаев аффективных колебаний при БП могут представлять собой эпизоды незначительной или рецидивирующей субсиндромальной депрессии [74, 75]. Отмечено, что профиль депрессивных симптомов не идентичен профилю идиопатической депрессии. У пациентов с БП наблюдаются более высокие показатели тревожности, сохранность кратковременной памяти, низкий уровень суицидальности [76].

Оценка распространенности депрессии при болезни БП осложняется перекрытием соматических симптомов, сосуществующими когнитивными проблемами и побочными эффектами от приема дофаминергических препаратов [77], а также зависит от подхода к оценке депрессии при БП: «инклюзивный» подход, при котором оценивается наличие признака вне зависимости от его происхождения, дает более высокую распространенность, чем «эксклюзивный» диагностически-этиологический подход [78].

По данным различных исследователей, депрессивные симптомы при БП присутствуют у 20–30% пациентов, причем в доступной литературе встречаются цифры в диапазоне от 2,7 до 90,0% [72, 79–83]. От 20 до 25% пациентов, получающих специализированную помощь, принимают антидепрессанты [84–86]. В обзоре Reijnders и соавт. [79] средняя распространенность большого депрессивного расстройства составила 17,0–24,8%, распространенность легких депрессивных симптомов — 22,0–36,6%, а дистимии — 13,0–22,5% [79, 87].

Факторами риска развития депрессии у пациентов с БП являются женский пол, поздние стадии БП, наличие в клинической картине когнитивных нарушений [72, 88].

На данный момент механизм возникновения депрессии до конца не ясен. Это может быть результатом развития эндогенного расстройства, реакцией на инвалидность, неотъемлемой частью БП или комбинацией любых из перечисленных причин [81]. Патогенетически депрессия при БП связана с развитием нейродегенеративного процесса в вентральном полостом теле и мезолимбической дофаминергической денервации [89]. В то же самое время депрессия может быть связана с двигательными колебаниями и дискинезиями, которые чаще встречаются у носителей мутации G2019S [90, 91]. Известно, что депрессия оказывает большое влияние на прогноз основного заболевания: пациенты получают более низкие баллы по шкалам оценки двигательной функции и повседневной деятельности (ADL), отмечают больше когнитивных нарушений и сообщают о более низком качестве жизни [92–94]. Также повышается риск бесконтрольного приема противопаркинсонических препаратов [95] и увеличивается нагрузка на лиц, осуществляющих уход [96].

Нарушения сна регистрируются у 40–90% пациентов с БП [97]. К основным факторам риска инсомнии относят женский пол, длительность основного заболевания, наличие тревожно-депрессивных расстройств, особенности дофаминергической терапии и циркадную дисфункцию [98, 99]. Следует отметить, что накапливается все больше данных о нарушениях циркадных ритмов при БП как о важном факторе высокого уровня инсомнических расстройств, встречающихся при БП [100]. В ряде исследований продемонстрирована связь между изменениями в профилях секреции мелатонина и выраженностью симптомов при БП [101, 102] и нарушениями сна при БП [103], а также снижение амплитуды выделения мелатонина у пациентов с БП по сравнению с возрастной группой контроля [104, 105]. В настоящее время имеется недостаточно данных об эффективности и безопасности любых антидепрессантов при лечении БП, чтобы давать рекомендации по их использованию [81, 106].

Таким образом, целью данной работы является систематический обзор исследований применения антидепрессантов с мелатонинергическим действием (флувоксамин и агомелатин) при депрессии, коморбидной с алкогольной зависимостью, тревожными расстройствами (тревожно-фобическое, паническое, генерализованное тревожное расстройство) и нейропсихиатрическими заболеваниями (эпилепсия, БП).

МЕТОДЫ

Работа над систематическим обзором проводилась в соответствии с Кокрейновским руководством по систематическим обзорам интервенций [107] в несколько этапов:

1. Разработка протокола исследования, включая основные цели работы, критерии включения и исключения и алгоритм поиска.
2. Пререгистрация обзора в системе PROSPERO (регистрационный номер #CRD42024536658).
3. Поиск и отбор подходящих научных работ.
4. Анализ отобранных работ и оценка качества.
5. Нарративный синтез полученных результатов, включая описание и оценку эффективности рассматриваемой интервенции.

При разработке стратегии поиска материалов для систематического обзора использовалась система PICO [107].

Критерии включения

Критериями включения являлись:

- *выборка* (participants/population): взрослые люди с рекуррентным депрессивным расстройством, коморбидным с тревожными расстройствами (тревожно-фобическое, паническое, генерализованное тревожное расстройство), синдромом алкогольной зависимости, эпилепсией, БП;
- *вмешательство* (intervention): использование антидепрессантов с мелатонинергическим действием (флувоксамин или агомелатин);
- *наличие контрольной группы* (comparison): включались исследования с контрольной группой и без контрольной группы;
- *результаты* (outcomes): первичные результаты (primary outcomes) — изменение симптомов депрессии, вторичные результаты (secondary outcomes) — изменение симптомов заболевания, коморбидного с депрессией (синдром алкогольной зависимости, тревожные расстройства, эпилепсия, БП);
- *дизайн исследования* (study design): любой экспериментальный дизайн, систематические обзоры, метаанализы.

Критерии исключения:

- *язык публикации*: статья написана не на русском или английском языке;
- *тип публикации*: в обзор не включались научные работы, которые не прошли формальный процесс рецензирования (например, тезисы конференций).

Источники информации

Поиск научных статей осуществлялся в следующих базах научных работ: PubMed, Cochrane Library и eLIBRARY.RU. Выбор конкретной информационно-поисковой системы, а также их количества был сделан на основе имеющихся рекомендаций [108–110] и их доступности авторам исследования. Далее производился прямой и обратный поиск, то есть поиск в библиографических данных отобранных статей и среди статей, ссылающихся на найденные материалы. Когда это было возможно и необходимо, запрашивались полнотекстовые варианты статей у соответствующих авторов, а также возможные рекомендации других работ, относящихся к данному обзору.

Стратегия поиска

В системах PubMed и Cochrane Library поиск осуществлялся с помощью контролируемых и контекстных ключевых слов с использованием булевых операторов. Поиск выполнялся группой из 6 соавторов независимо друг от друга в соответствии с предопределенным поисковым алгоритмом. Алгоритм поиска для каждой из научных баз представлен в Приложении.

Анализ результатов

Результаты поиска и отбора статей были графически представлены в форме диаграммы в соответствии с принципами о предпочтительных отчетных элементах для систематических обзоров (PRISMA-2020) [111, 112] для каждого из коморбидных состояний (см. рис. 1–4). Данные найденных публикаций заносились в электронную таблицу, состоящую из следующих разделов: библиографические данные статьи, дизайн исследования, характеристики участников исследования, сеттинг исследования, характеристики контрольной группы, процедура рекрутмента, диагноз в группе, используемые методы исследования, клинические показатели до интервенции, детали медикаментозного лечения, дополнительные медикаментозные или психосоциальные интервенции, получаемые участниками, цель исследования, длительность исследования, детальное описание первичных результатов, детальное описание вторичных результатов, негативные побочные эффекты приема препарата, другие результаты исследования, оценка качества исследования. Недостающие данные запрашивались у авторов исследований, когда это было необходимо и возможно. Поиск и отбор статей производился неоднократно в период с 21 апреля по 15 июня 2024 г. Разногласия в отношении отобранных статей разрешались путем дискуссии и консультации с другими соавторами. Все участники владели достаточным знанием английского языка для осуществления поиска, отбора и анализа научных материалов.

Качество отобранных исследований проверялось в соответствии с Кокрейновским руководством по систематическим обзорам интервенций [107] с помощью Кокрейновского инструмента по оценке рисков систематических ошибок (Cochrane Risk of Bias tools) [113]. Исследователи независимо друг от друга рассматривали потенциальные источники искажений результатов исследования. Любые разногласия в оценке потенциальных искажений

результатов решались путем обсуждения или консультаций с остальными соавторами.

Результаты научных работ, отобранных согласно критериям включения и доступных в полнотекстовом варианте, были проанализированы и включены в исследование. Синтез полученных результатов производился в нарративном формате и был сгруппирован в соответствии с изучаемыми коморбидными состояниями. Основными показателями, которые были отражены в полученных результатах, являлись влияние применения флувоксамина или агомелатина на симптомы депрессии, симптомы коморбидных состояний (синдром алкогольной зависимости, тревожные расстройства, эпилепсия, БП), а также возможные побочные эффекты приема данных препаратов. Результаты обзора были представлены в форме таблицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Коморбидность депрессии с синдромом алкогольной зависимости

В соответствии с алгоритмом поиска было найдено 277 публикаций, которые содержали 35 дубликатов. Далее были исключены 228 публикаций из-за несоответствия критериям включения и 3 — из-за недоступности полнотекстовой версии. Таким образом, были отобраны 11 публикаций для более детального рассмотрения. Алгоритм отбора исследований для проведения систематического обзора показан на блок-схеме (рис. 1).

При дальнейшей оценке на приемлемость 2 исследования были исключены из-за недостаточности данных для анализа, приведенных в статье; 8 — из-за несоответствия нозологии участников критериям включения; 1 — из-за несоответствия типа исследования (литературный обзор) критериям включения.

В большинстве экспериментальных исследований выборку участников составляли пациенты со смешанной аффективной симптоматикой, коморбидной с алкогольной зависимостью: расстройствами настроения или обсессивно-компульсивным расстройством [114], депрессивным эпизодом (F32) или циклотимией (F34) [115, 116]. В 3 исследованиях были включены пациенты с коморбидным сочетанием алкогольной зависимости и депрессивного эпизода (F32) [117–119]. В 2 исследованиях диагноз участников обозначен не был [120, 121]. Однако ввиду ограниченности данных о применении антидепрессантов

с мелатонинергическим действием при депрессии, коморбидной с алкогольной зависимостью, эти работы будут рассмотрены более подробно. Основные характеристики отобранных работ представлены в табл. S1 в Приложении.

Все перечисленные исследования изучали влияние флувоксамина на коморбидные состояния депрессивной симптоматики и алкогольной зависимости. Также стоит отметить, что 7 рассмотренных работ были опубликованы одной группой исследователей по результатам изучения одной выборки участников [115–121]. В целом все исследования имели относительно небольшие выборки, которые варьировали от 45 до 175 человек (общая численность участников — 819 человек), большинство участников были мужского пола.

Для оценки аффективной симптоматики использовались психометрические шкалы, которые включали «Госпитальную шкалу тревоги и депрессии» (использовалась во всех исследованиях), «Шкалу Гамильтона для оценки депрессии» [115–121], «Шкалу Бека для оценки депрессии» [119, 120], «Шкалу оценки депрессии Монтгомери–Асберг» [114]. Влечение к употреблению алкоголя оценивали с помощью «Визуально-аналоговой шкалы» (применялась во всех исследованиях), «Пенсильванской шкалы влечения к алкоголю» [115, 116, 118–121], «Шкалы патологической аддикции» [116, 120, 121]. Ни в одном из рассмотренных исследований не проводилась формальная оценка нарушений сна. Для оценки нежелательных явлений применяли алгоритм Наранжо [114] и «Шкалу оценки нежелательных явлений UKU» [115–121].

Оценка показателей проводилась в 1, 7, 14 и 30-й дни приема препарата [114] и 1, 9 и 16-й дни приема препарата [115, 116, 118–121]. Дозировка флувоксамина в исследованиях составляла от 50 до 200 мг в сутки в одном исследовании [114] и 100 [50; 150] (Md [Q1; Q3]) мг в сутки в других работах [115, 116, 119–121]. Ни одно из указанных исследований не представило методологию определения или повышения дозировки препарата. Три исследования включали группы сравнения и процедуру рандомизации. В одном случае показатели участников, получающих флувоксамин, сравнивались с таковыми участников, получающих другие антидепрессанты [114]. В 2 других исследованиях [115, 116] выполнялось сравнение эффективности назначения медикаментозных препаратов

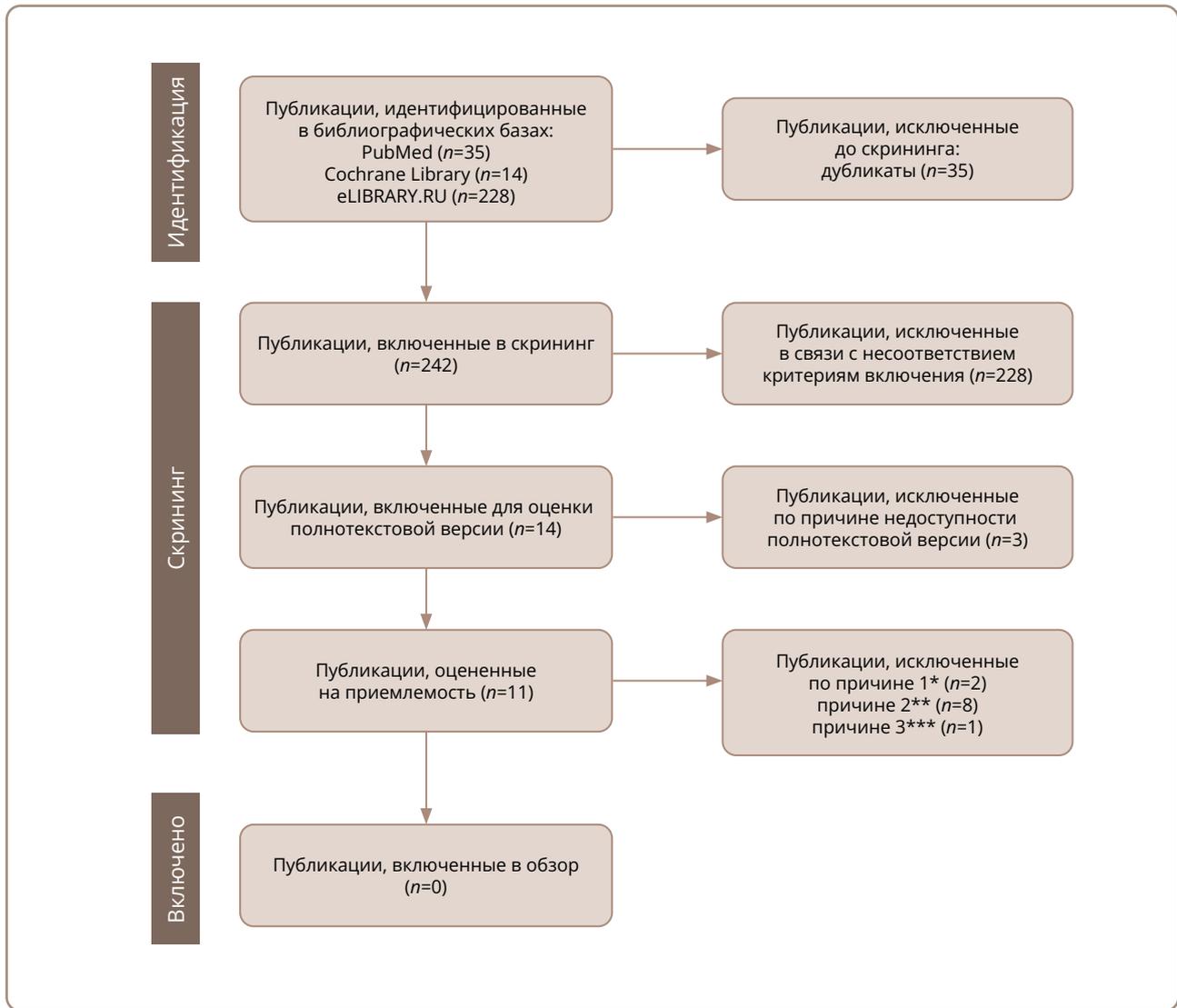


Рисунок 1. Блок-схема результатов отбора исследований коморбидных депрессии и алкогольной зависимости для обзора в соответствии с принципами о предпочтительных отчетных элементах для систематических обзоров.

Примечание: *Недостаточность данных, приведенных в статье, для анализа. **Несоответствие нозологии участников исследования критериям включения. ***Несоответствие типа исследования критериям включения.

Источник: Климанова С.Г. и др., 2024.

(флувоксамин, миртазапин и карбамазепин), основанное на принципе генерации рекомендаций выбора лекарственного средства и его дозы по результатам фармакогенетического тестирования и без него.

Одно из рассмотренных исследований [114] показало, что прием флувоксамина способствует снижению тревоги, депрессивных симптомов и влечения к употреблению алкоголя, при этом терапевтический эффект достигается на 7-й день, то есть быстрее по сравнению с другими антидепрессантами. Остальные работы также продемонстрировали тенденцию к снижению симптомов тревоги, депрессии и клинических

проявлений синдрома зависимости от алкоголя в результате приема флувоксамина [115, 116, 118–121]. Все исследования подтвердили, что при приеме флувоксамина не наблюдается выраженных негативных или побочных явлений. Также стоит отметить, что некоторые исследования указывали на влияние полиморфизма CYPD6 на эффективность и безопасность приема флувоксамина: у участников с генотипом GA снижение показателей депрессивных симптомов происходило значительно сильнее и нарастание побочных явлений значительно медленнее по сравнению с участниками с генотипом GG [119, 120].

Исследования агомелатина в группе пациентов с коморбидной патологией не были идентифицированы на момент проведения систематического поиска. Однако единичные пилотные исследования диссомнических расстройств при алкогольной зависимости сообщают о том, что агомелатин может способствовать снижению нарушений сна у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя [122]. В другом обзорном исследовании отмечалось, что прием агомелатина пациентами с большим депрессивным расстройством и синдромом зависимости от алкоголя может способствовать необратимому ухудшению показателей ферментов печени [123].

Таким образом, имеющиеся на данный момент исследования демонстрируют эффективность флувоксамина и агомелатина в снижении депрессивных симптомов, нарушений сна и влечения к употреблению алкоголя. Однако на данный момент ввиду ограниченного количества исследований сделать однозначные выводы об эффективности данных препаратов в снижении симптомов аффективных расстройств, а также улучшении циркадного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью не представляется возможным.

Коморбидность депрессии с тревожными расстройствами

В соответствии с алгоритмом поиска найдено 444 публикации, 288 из которых были исключены, а 156 подробно изучены. В процессе скрининга были дополнительно исключены 77 публикаций по причине недоступности полного текста. Таким образом, для оценки на приемлемость отобрано 79 публикаций. Алгоритм отбора исследований для проведения систематического обзора показан на блок-схеме (рис. 2).

Несмотря на высокую частоту встречаемости у лиц с депрессией коморбидных тревожных расстройств, на сегодняшний день исследования антидепрессивной терапии сочетанной патологии крайне ограничены [124]. Вместо этого большинство исследований рассматривают тревожные нарушения именно в рамках симптомов депрессивного расстройства, а также оценивают эффективность терапии исходя из указанной симптоматики. Учитывая отсутствие статей, которые бы полностью отвечали критериям включения в данный систематический обзор, были подробно проанализированы 7 отечественных оригинальных

исследований [125–131], посвященных оценке эффективности вышеназванных антидепрессантов при тревожно-депрессивном расстройстве (F41.2) [125], смешанной тревожно-депрессивной реакции в рамках расстройства адаптации (F43.2) [130], состояниях тревожно-депрессивного спектра, возникших на фоне имеющегося хронического соматического заболевания [127], а также в группе пациентов с различными формами депрессивных расстройств с повышенными показателями тревожности согласно психометрической оценке [126, 128–130]. Основные характеристики этих работ представлены в табл. S2 в Приложении.

Общая численность участников составила 784 человека. Однако стоит отметить, что две работы [128, 130] представляли исследования, выполненные на одной выборке участников. В 6 статьях описывалось применение агомелатина [125–130], в одной — флувоксамина [131]. Во всех исследованиях [125–131] набор пациентов производился на базе отделений стационарного и амбулаторного лечения психиатрических клиник, но процедура набора участников не уточнялась. Также во всех исследованиях [125–131] большинство участников составляли женщины (от 64 до 84%). Для анализа эффективности применения указанных выше препаратов использовались стандартизированные психометрические шкалы для оценки депрессии и тревоги [125–131], ангедонии [127], качества сна [126–129], качества жизни [124], общеклинического впечатления [126, 128–131]. Для мониторинга побочных явлений и оценки переносимости препарата применялись шкалы оценки негативных явлений [126, 128, 130, 131], а также проводилась оценка общесоматического состояния (артериальное давление, частота сердечных сокращений, биохимический анализ крови и др.) [128, 130, 131]. Агомелатин назначался в дозе 25–50 мг один раз на ночь, флувоксамин — от 100 до 300 мг в сутки. В статьях отмечалось, что решение о повышении дозировки препарата принималось наблюдающим врачом в случае, если не достигался терапевтический эффект, но точная методология не описывалась. В 3 исследованиях [128–130] было показано, что вместе с рассматриваемыми антидепрессантами применялись иные психотропные препараты. В других работах не уточнялось, использовались ли дополнительные медикаментозные или

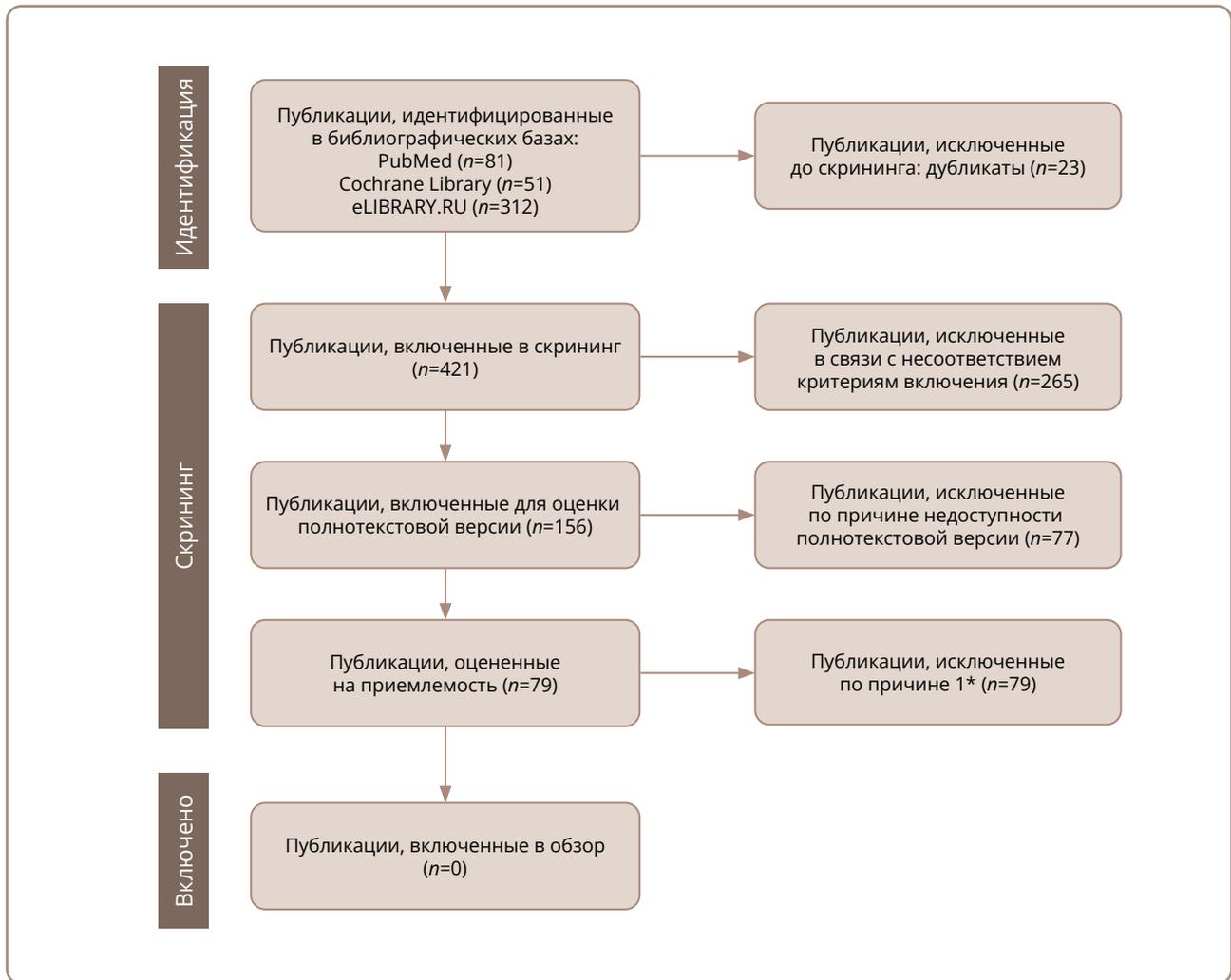


Рисунок 2. Блок-схема результатов отбора исследований коморбидных депрессии и тревожных расстройств для обзора в соответствии с принципами о предпочтительных отчетных элементах для систематических обзоров.

Примечание: *Несоответствие критериям включения (нозологрия участников, тип публикации).

Источник: Климанова С.Г. и др., 2024.

психотерапевтические интервенции. В исследованиях агомелатина участники наблюдались в течение 6 недель [126], 8 недель [128–131], 3 месяцев [125, 127], в исследовании флувоксамина — 8 недель [131]. Результаты указывают на то, что применение данных антидепрессантов способствовало статистически значимому снижению симптомов депрессии и тревоги [125–131], ангедонии [127], а также нарушений сна [125, 127, 129], улучшению качества жизни [125], уменьшению выраженности психических расстройств [126, 129–131], снижению частоты возникновения суицидальных мыслей [128, 130]. При этом улучшение наблюдалось в течение первых двух недель [125–127, 129, 130]. Ремиссия депрессивного

состояния была достигнута у приблизительно 70% участников [128, 129, 131]. Ни в одном исследовании не были выявлены нежелательные явления, которые бы способствовали выбытию участников.

Однако, несмотря на приемлемый дизайн исследований и данные, подтверждающие эффективность терапии в уменьшении выраженности тревожной симптоматики в рамках депрессии, указанные исследования не могли быть включены в текущий систематический обзор в связи с несоответствием критериям включения. Одно зарубежное исследование [132] было посвящено теоретическому рассмотрению различных вариантов и тактик терапии пациентов с депрессией и коморбидным

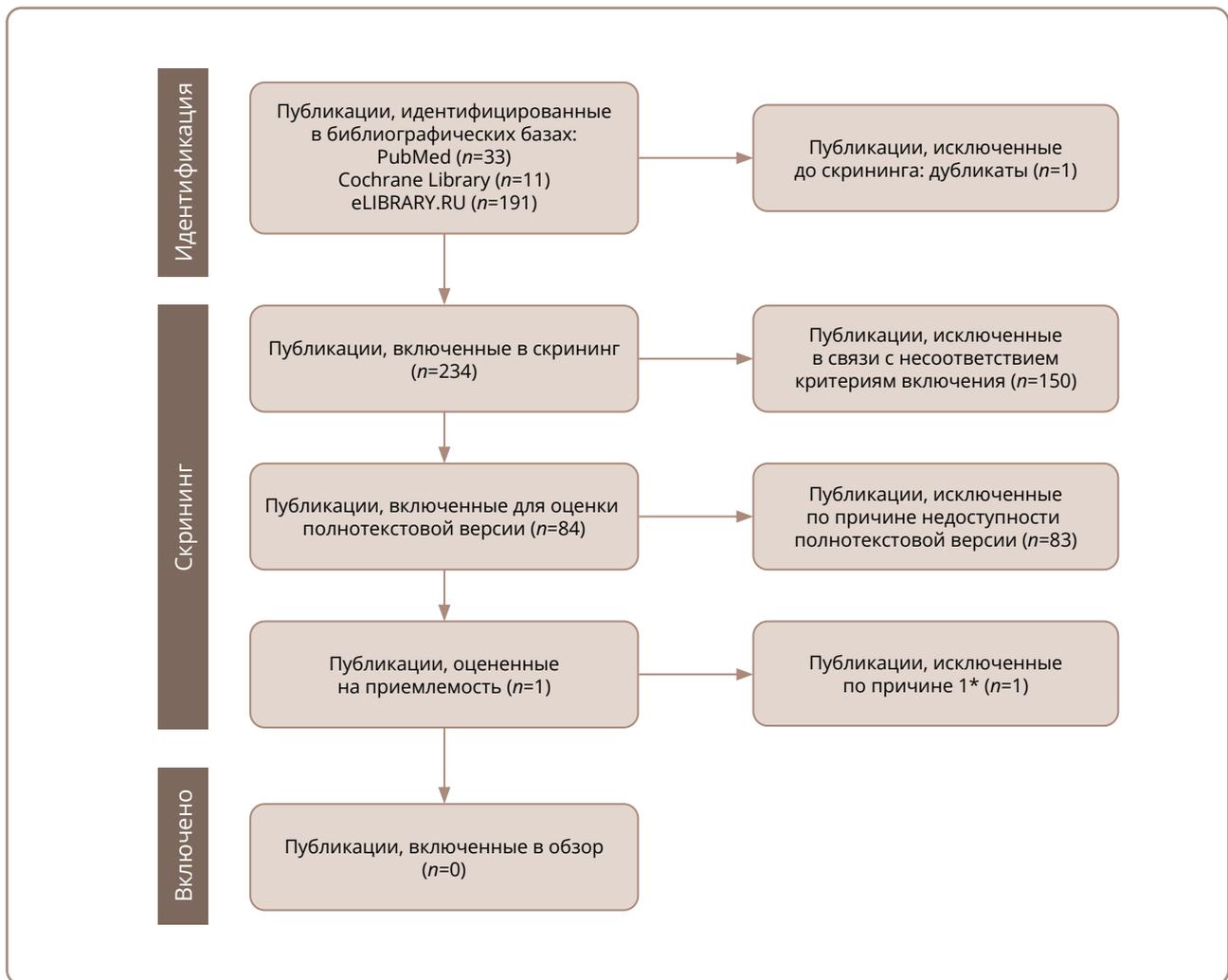


Рисунок 3. Блок-схема результатов отбора исследований коморбидных депрессии и эпилепсии для обзора в соответствии с принципами о предпочтительных отчетных элементах для систематических обзоров.

Примечание: *Несоответствие критериям включения (нозологрия участников).

Источник: Климанова С.Г. и др., 2024.

генерализованным тревожным расстройством и представляло собой нарративный обзор, что также являлось критерием исключения. Стоит отметить выводы, представленные автором, о недоступности клинических данных и конкретных руководств по лечению людей с депрессией, коморбидной с тревожными расстройствами.

Коморбидность депрессии с эпилепсией

В соответствии с алгоритмом поиска было найдено 235 публикаций, одна из которых была исключена, а 234 подробно изучены. В процессе скрининга было дополнительно исключено 83 публикации по причине недоступности полного текста. Таким образом,

для оценки на приемлемость отобрана 151 публикация. Алгоритм отбора исследований для проведения систематического обзора показан на блок-схеме (рис. 3).

Авторами была отобрана одна работа для подробного изучения [133]. Основные характеристики данного исследования представлены в табл. S3 в Приложении.

Однако при более детальном рассмотрении данное исследование, изучавшее действие антидепрессанта с мелатонинергическим действием (агомелатин), не соответствовало критериям включения, поскольку выборку участников составляли пациенты с эпилепсией, коморбидной с тревожной, депрессивной

симптоматикой, а также нарушениями сна. Таким образом, не уточнялось, достигала ли вышеуказанная симптоматика клинически выраженных значений и имели ли какие-либо из этих пациентов диагноз рекуррентного депрессивного расстройства согласно МКБ-10 или большого депрессивного расстройства согласно DSM-5. В связи с ограниченностью имеющихся на данный момент исследований в области применения мелатонинергических антидепрессантов при эпилепсии, коморбидной с депрессией, работа Jiang и соавт. [133] будет рассмотрена более подробно.

Целью данного обсервационного когортного ретроспективного исследования являлось изучение эффективности агомелатина по сравнению с эсциталопрамом. Участники ($n=113$) были рандомизированы в одну из двух групп в зависимости от принимаемого препарата.

Группа 1 (агомелатин): 52 пациента, из них 26 (50%) мужчин; средний возраст пациентов — 31,5 года; средний возраст дебюта эпилепсии — 21,5 года. У 38 (73,08%) пациентов преобладала эпилепсия неизвестной этиологии, 10 (19,23%) пациентов имели фокальные приступы, 42 (80,77%) — билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. Пациенты в основном находились на дуотерапии ($n=35$; 67,03%).

Группа 2 (эсциталопрам): 61 пациент, из них 34 (55,74%) мужчины; средний возраст пациентов — 26 лет; средний возраст дебюта эпилепсии — 19 лет. У 41 (67,21%) пациента преобладала эпилепсия неизвестной этиологии, 16 (26,23%) пациентов имели фокальные приступы, 45 (73,77%) — билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. Пациенты также в основном находились на дуотерапии ($n=48$; 78,69%).

Группы значительно не отличались друг от друга по демографическим и клиническим показателям. Длительность приема препаратов составляла 8 недель, с оценкой состояния участников до и после курса лекарств. Основными методами оценки состояния являлись «Шкала Гамильтона для оценки депрессии», «Шкала Гамильтона для оценки тревоги», «Питтсбургский индекс качества сна».

Результаты исследования показали, что во время повторной оценки после прохождения медикаментозного курса группа 1 (агомелатин) имела значительно более

низкие показатели тревоги и нарушений сна ($p=0,001$) по сравнению с группой 2 (эсциталопрам), при этом показатели депрессии в группах значимо не отличались ($p=0,712$). Оба антидепрессанта способствовали снижению депрессивной симптоматики в среднем на 77% от начального уровня. Также была выявлена отрицательная корреляционная связь между количеством принимаемых антиэпилептических препаратов и уровнем депрессии ($p=0,004$; tau Kendall 0,320).

В исследовании были зафиксированы некоторые нежелательные явления (головная боль, тошнота, головокружение) в равной степени в обеих группах. Всем пациентам было проведено лабораторное обследование с целью исключения иных причин симптомов. Но ни один из участников не был исключен.

Таким образом, применение мелатонинергических антидепрессантов, в частности агомелатина, у больных эпилепсией показало клиническую эффективность в снижении выраженности аффективной симптоматики и диссомнических расстройств. Однако агомелатин показал большую эффективность по сравнению с антидепрессантом группы СИОЗС в снижении симптомов тревоги и нарушений сна. Интересным представляется выявленная отрицательная корреляционная связь между количеством принимаемых антиэпилептических препаратов и уровнем депрессии. Возможно, недооценка сопутствующей терапии повлияла на результаты исследования. Основными ограничениями исследования являются отсутствие верификации коморбидного психического расстройства в соответствии с МКБ-10 или DSM-5, оценки тяжести течения эпилепсии и влияния сопутствующей противоэпилептической терапии, недостаток информации о дозировке принимаемых антидепрессантов и противоэпилептических препаратов. В связи с этим систематические ошибки в следующих доменах могли повлиять на оценку результатов исследования: спутывающие факторы, отбор участников в исследование, возможное отклонение от намеченной интервенции, отсутствующие данные и оценка результатов.

Современные исследования в большей степени сосредоточены на определении влияния антидепрессантов на неврологический аспект эпилепсии (частота и тяжесть приступов). Перспективным представляется изучение коморбидных состояний в рамках биопсихосоциальной парадигмы.

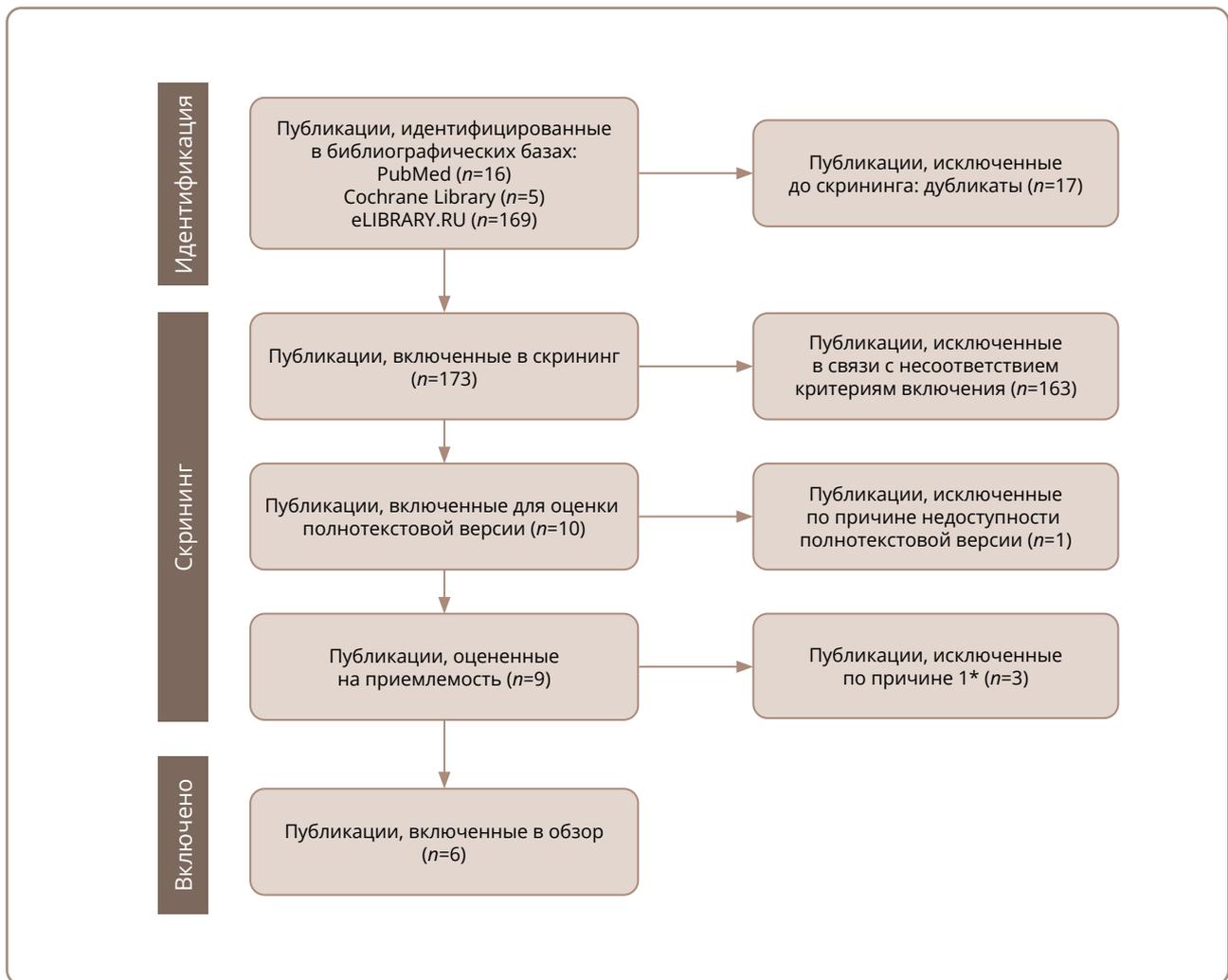


Рисунок 4. Блок-схема результатов отбора исследований коморбидных депрессии и болезни Паркинсона для обзора в соответствии с принципами о предпочтительных отчетных элементах для систематических обзоров.

Примечание: *Несоответствие критериям включения (нозологрия участников, тип публикации).

Источник: Климанова С.Г. и др., 2024.

Коморбидность депрессии с болезнью Паркинсона

В соответствии с алгоритмом поиска найдено 190 публикаций, 17 из которых были исключены, а 173 подробно изучены. Алгоритм отбора исследований для проведения систематического обзора показан на блок-схеме (рис. 4).

Согласно используемым в данном обзоре критериям включения, производился поиск статей о рекуррентном депрессивном расстройстве, коморбидном с БП. Однако оригинальные клинические исследования, полностью удовлетворяющие параметрам поиска, обнаружены не были. В ряде работ была проведена оценка эффективности антидепрессантов, влияющих

на мелатонинергическую нейротрансмиссию (агоме- латин и флувоксамин) при депрессивных состояниях у пациентов с БП. В трех случаях был сделан запрос авторам для уточнения методологии исследования. В работе Федоровой и соавт. [134] отмечается, что выборку составили 35 пациентов с БП, имеющих аф- фективные расстройства и нарушения сна, то есть также не обозначается, какие именно депрессивные расстройства были включены.

Таким образом, для дальнейшего обзора были отобраны 6 статей: 3 клинических исследования без группы сравнения [135–137], 1 исследование с груп- пой сравнения (без лечения) [134] и 2 системати- ческих обзора [81, 107]. Основные характеристики

отобранных экспериментальных статей приведены в табл. S4 в Приложении.

Следует отметить, что во всех 4 отобранных клинических исследованиях в качестве антидепрессанта использовался агомелатин. Все включенные исследования были открытыми проспективными. В единственном исследовании [134], проводившемся в двух группах, была изучена эффективность агомелатина по сравнению с группой пациентов, которые не получали антидепрессант (группы были сопоставимы по полу, возрасту и степени тяжести БП). В одном исследовании за участниками наблюдали в течение 6 месяцев [135], в другом — 2 месяца [137], в остальных — в течение 6 и 4 недель соответственно [134, 136].

Всего в исследованиях приняло участие 117 испытуемых. Среднее число участников в исследованиях составляло 29 человек, с минимальным размером выборки 18 человек [137] и максимальным — 40 человек [136]. Средний возраст участников в одном исследовании составил $75,2 \pm 8,3$ года [134], в трех других был меньше — $65,5 \pm 12,5$ года, $65,0 \pm 6,5$ года и $63,0 \pm 1,9$ года соответственно [134, 136, 137].

Диагноз «депрессия» выставлялся в соответствии с критериями DSM-IV [135, 136]. В работе Федоровой и соавт. [134] использовались рекомендации Национального института неврологических заболеваний и инсульта США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) для постановки диагноза депрессии при БП — наличие в течение не менее 2 недель хотя бы одного из двух следующих симптомов: сниженное настроение и/или утрата интереса к тем или иным жизненным событиям и способности получать от них удовольствие. Кроме того, у пациентов с БП должны были присутствовать еще 4 или 5 дополнительных симптомов (при наличии 2 основных симптомов) из следующих: нарушение сна; заниженная самооценка; идея вины и самоуничтожение; склонность к самобичеванию в отношении прошлых событий; мрачное, пессимистическое видение будущего; повышенная утомляемость; снижение способности к концентрации внимания и принятию решений; выраженное изменение аппетита; психомоторная заторможенность; суицидальные идеи и повторяющиеся мысли о смерти [138]. В одном исследовании [137] критерии постановки диагноза указаны не были, но было отмечено, что включались пациенты с БП с депрессивными расстройствами

средней степени. Критерии постановки диагноза «болезнь Паркинсона» описаны только в одном исследовании [133].

Результаты исследования эффективности антидепрессантов в процессе лечения были предоставлены в виде непрерывных данных, то есть указывался средний балл или среднее изменение по стандартизированным рейтинговым шкалам. Во всех работах сообщались полные данные об общем количестве выбывших, в том числе из-за развившихся побочных эффектов. Однако в одном исследовании не был указан уровень достоверности полученных результатов [136].

В качестве вторичных результатов лечения в большинстве исследований проводилась оценка качества сна с помощью шкал и опросников. При этом лишь в одном исследовании [135] применялся объективный метод оценки сна, в частности видеополисомнография (XLTEK EEG, NatusNeurology). В работе Густова и соавт. [137] не была указана методика, используемая для оценки выраженности нарушений сна.

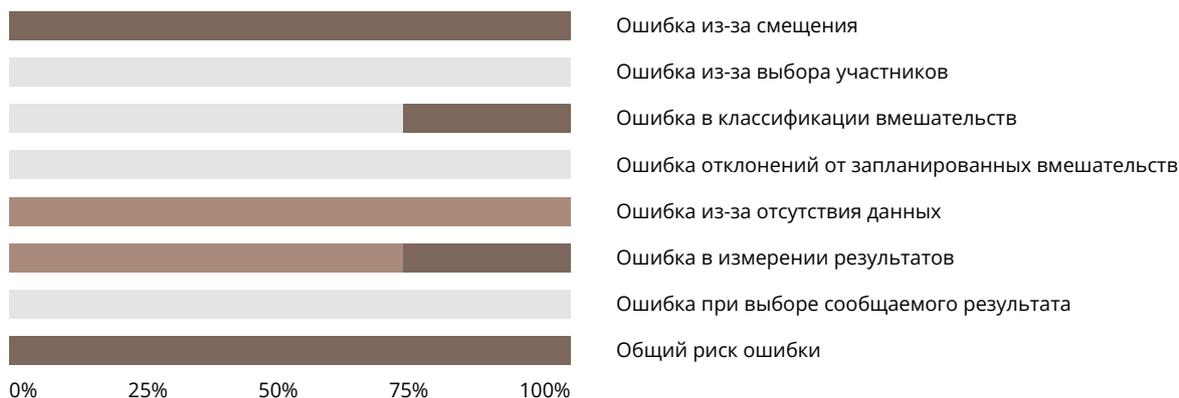
Качество включенных исследований оценивали независимо два автора (Я.Ю.В. и К.Ю.В.) с использованием Кокрейновского инструмента по оценке рисков систематических ошибок для нерандомизированных испытаний [113].

В исследовании с группой сравнения [134] не были описаны процедуры рандомизации и распределения участников, поэтому оценку риска предвзятости мы проводили как для нерандомизированных исследований. Мы обнаружили, что методологическое качество включенных исследований является невысоким (рис. 5).

Таким образом, общий риск систематической ошибки в рассматриваемых исследованиях можно считать высоким. Во всех исследованиях не указаны способы восполнения отсутствующих данных, поэтому риск был оценен как умеренный. Риск ошибки в измерении результатов оценен как умеренный в 3 исследованиях, поскольку может возникнуть предвзятость, когда специалисты по оценке результатов знают о статусе вмешательства. В одном исследовании [137], кроме того, использовалась «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS), которая заполняется субъективно пациентом, поэтому риск оценен как высокий.

Достоверное снижение выраженности депрессивной симптоматики наблюдалось на фоне лечения агомелатином во всех исследованиях (см. табл. S1

А. График риска систематической ошибки



Б. Резюме риска систематической ошибки для каждого включенного исследования

Исследования	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Всего
Авила и др., 2015	×	+	+	+	–	–	+	×
Федорова и др., 2015	×	+	+	+	–	–	+	×
Голубев и др., 2014	×	+	+	+	–	–	+	×
Густов и др., 2015	×	+	×	+	–	×	+	×

■ высокий ■ умеренный ■ низкий

Рисунок 5. Оценка риска систематической ошибки нерандомизированных исследований в соответствии с Кокрейновским инструментом по оценке рисков систематических ошибок.

Примечание: D1 — ошибка из-за смещения; D2 — ошибка из-за выбора участников; D3 — ошибка в классификации вмешательств; D4 — ошибка отклонений от запланированных вмешательств; D5 — ошибка из-за отсутствия данных; D6 — ошибка в измерении результатов; D7 — ошибка при выборе сообщаемого результата; OVERALL — общий риск ошибки.

Источник: Климанова С.Г. и др., 2024.

в Приложении). Также было отмечено улучшение показателей сна в 3 исследованиях [134, 135, 137] по оценке различных шкал и опросников. В одном исследовании [135] по данным видеополисомнографии были зарегистрированы улучшение индексов периодических движения конечностей и снижение числа пробуждения ($p < 0,005$ и $p < 0,05$ соответственно). Улучшение повседневной активности и показателей качества жизни продемонстрировано в исследованиях Авила и соавт. [135] и Федоровой и соавт. [134] соответственно. Достоверное снижение выраженности тревожной симптоматики показано в 2 исследованиях [134, 137], апатии — в одном [134]. Учитывая, что достоверное изменение двигательных симптомов БП (по UPDRS, часть III) в процессе лечения

агомелатином было показано только в одном исследовании [28], делать выводы об эффективности лечения преждевременно.

Из описанных побочных эффектов применения агомелатина чаще всего отмечались запоры, тошнота, головокружение, сыпь и головная боль [135]. Следует подчеркнуть, что только в одном исследовании [135] 3 пациента выбыли из лечебной программы, прекратив прием препарата через 12 недель (2 пациента из-за побочных эффектов, таких как сыпь, тошнота, головная боль и головокружение; 1 пациент — из-за развития делирия). При этом данное исследование отличается самым длинным периодом наблюдения (6 месяцев) и большим диапазоном дозировки (25–50 мг). В другой работе [134] лишь у 2 пациентов в начале приема

препарата отмечалась легкая преходящая головная боль, которая не ограничила дальнейшего приема препарата. В исследованиях Голубева и соавт. [136] и Густова и соавт. [137] не сообщалось о каких-либо выраженных побочных явлениях при применении агомелатина при суточной дозировке 25 мг. Кроме того, в работе Голубева и соавт. [136] также подчеркивается, что у пациентов не наблюдалось тошноты, рвоты, учащения запоров, расстройств мочеиспускания, потери массы тела, ухудшения сексуального функционирования, головокружений, что важно для данной нозологической группы.

В 2003 г. были опубликованы два систематических обзора, изучающих эффективность и безопасность терапии антидепрессантами при идиопатической БП [81, 106]. Результаты данных обзоров схожи, однако из трех вошедших в обзоры статей только одна была посвящена исследованию эффективности флувоксамина в сравнении с amitриптилином [139]. К сожалению, описание результатов было доступно только в аннотации; в настоящее время не было возможности получения полнотекстовой версии статьи.

Ограничения вышеуказанных исследований связаны с небольшим количеством опубликованных работ, соответствующих критериям качества, неоднородностью и во многих случаях небольшими размерами анализируемых выборок. Эта неоднородность обусловлена различной степенью выраженности и тяжести коморбидной депрессивной симптоматики, а также количеством и продолжительностью получаемого медикаментозного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного исследования являлся систематический обзор исследований применения мелатонинергических препаратов (флувоксамина и агомелатина) при депрессии, коморбидной с алкогольной зависимостью, тревожными расстройствами (тревожно-фобическое, паническое, генерализованное тревожное расстройство) и нейропсихиатрическими заболеваниями (эпилепсия, БП). Работа проводилась в соответствии с рекомендациями Кокрейновского руководства по систематическим обзорам интервенций [107]. Поиск осуществлялся в научных базах PubMed, Cochrane Library и eLIBRARY.RU; алгоритм поиска был пререгистрирован в системе PROSPERO (регистрационный номер #CRD42024536658).

Результаты данного систематического обзора подтверждают, что, несмотря на высокий уровень коморбидности депрессии с другими психиатрическими и неврологическими расстройствами (от 36,7 до 73,5%), количество исследований на тему применения антидепрессантов с мелатонинергическим действием крайне ограничено. Для трех из четырех изучаемых коморбидных состояний систематический поиск литературы привел к нулевому результату, так называемому пустому обзору (empty review) согласно терминологии группы Кокрейн [140]. Поскольку целью данной работы являлся обзор имеющихся данных, на основании которых можно было бы создать клинические рекомендации по применению антидепрессантов мелатонинергического действия при коморбидных с рекуррентной депрессией состояниях, обозначить пробелы в исследованиях и дальнейшие направления теоретических разработок, другие виды систематических обзоров (например, обзор предметного поля (scoping review)) представлялись менее подходящими [141, 142]. При этом расширение критериев поиска, что позволило бы включить большее количество статей, могло значимо изменить фокус работы. Например, если допустить дополнительное к рекуррентному депрессивному расстройству включение в параметры поиска депрессивного эпизода в сочетании с синдромом алкогольной зависимости, то в финальный список работ войдут исследования с выборками пациентов с коморбидными расстройствами и пациентов, у которых депрессивные состояния наблюдаются в рамках синдрома отмены психоактивного вещества, то есть без истинных коморбидных нарушений. Таким образом, представленные ниже предварительные выводы об эффективности антидепрессантов мелатонинергического действия при трех коморбидных состояниях (рекуррентная депрессия в сочетании с синдромом алкогольной зависимости, тревожными расстройствами и эпилепсией) были сделаны на основании работ, включавших группы участников с различными аффективными нарушениями либо аффективными расстройствами, отличными от рекуррентной депрессии. В связи с этим данные работы не соответствовали заданным критериям включения.

Результаты исследования указывают на то, что применение флувоксамина и агомелатина при алкогольной зависимости может быть эффективно в снижении депрессивных симптомов, нарушений сна и влечения

к употреблению алкоголя. При этом стоит отметить, что было обнаружено больше работ по изучению эффективности флувоксамина, чем агомелатина. Некоторые исследования указывали на возможные нежелательные явления, проявляющиеся в увеличении ферментов печени при одновременном приеме агомелатина и злоупотреблении алкоголем. О выраженных негативных явлениях при приеме флувоксамина не сообщалось. Также отмечалось, что использование фармакогенетического тестирования для разработки рекомендаций выбора лекарственного средства и его дозы значительно повышает эффективность применения флувоксамина. Однако в целом, ввиду недостатка работ по изучению именно коморбидных состояний депрессии и алкогольной зависимости, сделать однозначный вывод об эффективности и безопасности указанных медикаментозных препаратов на данный момент не представляется возможным.

Результаты систематического обзора применения антидепрессантов мелатонинергического действия в группах пациентов с депрессивной и тревожной симптоматикой свидетельствуют о возможной эффективности применения препаратов для снижения тревоги и депрессии, а также ангедонии, нарушений сна, улучшения качества жизни, уменьшения выраженности психических расстройств, снижения суицидальных мыслей. Также отмечена недоступность клинических данных и конкретных руководств по лечению людей с депрессией, коморбидной с тревожными расстройствами.

Результаты оценки имеющихся исследований коморбидных состояний депрессии и эпилепсии указывают на то, что работы в большей степени сосредоточены на определении влияния антидепрессантов на неврологический аспект эпилепсии (частота и тяжесть приступов). В единственном исследовании, в котором изучалось применение агомелатина у пациентов с эпилепсией и смешанными аффективными состояниями (депрессивной и тревожной симптоматикой и нарушениями сна), указывалось на большую эффективность препарата для снижения тревоги и нарушений сна по сравнению с другим антидепрессантом (эсциталопрамом). Также была выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем депрессии и количеством принимаемых антиэпилептических препаратов. Ввиду ограниченного числа исследований и смешанного нозологического состава выборки

рассмотренной работы сделать однозначный вывод об эффективности и безопасности препаратов с мелатонинергическим действием при коморбидном состоянии депрессии и эпилепсии на данный момент невозможно.

Обзор исследований использования агомелатина при БП с коморбидными аффективными нарушениями указывает на то, что применение данного препарата может способствовать достоверному снижению выраженности депрессивной симптоматики, улучшению показателей сна и индексов периодических движений конечностей, снижению числа пробуждений, улучшению повседневной активности и показателей качества жизни, достоверному снижению выраженности тревожной симптоматики и апатии. В одном исследовании отмечались изменения двигательных симптомов БП. Однако на основании изученных работ невозможно сделать однозначный вывод об эффективности и безопасности применения агомелатина при коморбидном состоянии депрессии и БП ввиду небольшого количества опубликованных исследований, соответствующих критериям качества, нозологической неоднородности рассматриваемых аффективных нарушений, небольшого размера выборок исследований, не позволяющих обобщить полученные результаты на популяцию в целом, отсутствия единообразия в дозах и продолжительности принимаемого препарата, а также показателях оценки его эффективности и безопасности.

Ограничения

Настоящий систематический обзор является первой работой по классификации и обобщению имеющихся данных о применении антидепрессантов с мелатонинергическим действием при депрессии, коморбидной с другими психиатрическими и неврологическими заболеваниями. В целом представленные результаты указывают на возможную эффективность рассматриваемых препаратов для снижения симптомов коморбидных состояний. Однако данное исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего отмечается недостаток работ в данной области. Для большинства рассматриваемых коморбидных нозологий исследования по изучению применения мелатонинергических препаратов найдены не были, и рассматривались работы, изучающие схожую симптоматику. Вследствие этого предварительные выводы были сделаны на основании исключенных

из обзора работ. Как результат, авторы данной работы отметили значимые пробелы в изучении фармакологического действия антидепрессантов с мелатонинергическим действием при рассматриваемых коморбидных нарушениях, но не имели возможности ответить на поставленный вопрос о клинической эффективности их применения. Также стоит подчеркнуть, что проанализированные исследования часто включали небольшое количество участников, редко использовали контролируемый и рандомизированный дизайны, имели неоднородный нозологический состав выборок и отличались по дозировке и продолжительности применения медикаментозной интервенции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой встречаемостью коморбидных состояний при депрессивных расстройствах и трудностью подбора эффективного фармакологического лечения дальнейшее изучение применения мелатонинергических антидепрессантов может иметь теоретическую и практическую значимость. Дальнейшие направления работ могут включать разработку и проведение рандомизированных двойных слепых клинических испытаний по изучению применения антидепрессантов с мелатонинергическим механизмом действия при депрессии, коморбидной с другими заболеваниями (алкогольной зависимостью, тревожными расстройствами, эпилепсией, БП).

ДРУГОЕ

Регистрация и протокол

Данный систематический обзор был пререгистрирован в системе PROSPERO (регистрационный номер #CRD42024536658). Протокол исследования может быть предоставлен по запросу.

История публикации

Рукопись поступила: 28.07.2024

Рукопись принята: 26.11.2024

Опубликована онлайн: 13.12.2024

Вклад авторов: Все авторы внесли значительный вклад в статью, проверили и одобрили ее окончательную версию перед публикацией.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ психиатрии

и неврологии имени В.М. Бехтерева» на 2024–2026 годы (XSOZ-2024-0014).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Дополнительный материал к этой статье можно найти в онлайн-версии:

Алгоритм поиска для научных баз:

<https://doi.org/10.17816/CP15560-145407>

Таблица S1: <https://doi.org/10.17816/CP15560-145408>

Таблица S2: <https://doi.org/10.17816/CP15560-145409>

Таблица S3: <https://doi.org/10.17816/CP15560-145410>

Таблица S4: <https://doi.org/10.17816/CP15560-145411>

Цитировать:

Климанова С.Г., Радионов Д.С., Шова Н.И., Коцюбинская Ю.В., Ярыгина Ю.В., Березина А.А., Сивакова Н.А., Старунская Д.А., Якунина О.Н., Андрианова А.Е., Захаров Д.В., Рыбакова К.В., Караваева Т.А., Васильева А.В., Михайлов В.А., Крупицкий Е.М. Применение мелатонинергических антидепрессантов для стабилизации ремиссии при депрессии, коморбидной с алкоголизмом, тревожными расстройствами и нейропсихиатрическими заболеваниями: систематический обзор // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, № 4. CP15560. doi: 10.17816/CP15560

Сведения об авторах

***Светлана Георгиевна Климанова**, научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддитивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 5316-3445, Scopus Author ID: 57202682314, Researcher ID: W-5267-2018, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6162-1511> E-mail: svetlanagkl@gmail.com

Дмитрий Сергеевич Радионов, младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 3247-3178, Scopus Author ID: 57783231000, Researcher ID: JFN-4303-2023, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9020-3271>

Наталья Игоревна Шова, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 1952-3043,

Scopus Author ID: 57215893698, Researcher ID: AAI-3755-2020, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3635-5850>

Юлия Вадимовна Коцюбинская, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения интегративной терапии больных нейropsychиатрического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 3986-9547, Scopus Author ID: 57574243100, Researcher ID: Q-6749-2016, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9881-5942>

Юлия Владимировна Ярыгина, к.м.н., научный сотрудник отделения интегративной терапии больных нейropsychиатрического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 7830-2335, Researcher ID: KIB-4508-2024, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2530-7623>

Анна Андреевна Березина, младший научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддитивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 9680-8178, Scopus Author ID: 57202683915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-0137>

Наталья Александровна Сивакова, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 4309-8739, Scopus Author ID: 57188641933, Researcher ID: S-9587-2018, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

Диана Андреевна Старунская, младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 1478-0297, Scopus Author ID: 58979688100, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8653-8183>

Ольга Николаевна Якунина, к. психол. н., старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 1192-4647; Scopus Author ID: 6507705073, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-4527>

Александра Евгеньевна Андрианова, младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9024-5960>

Денис Валерьевич Захаров, д.м.н., заведующий отделением, главный научный сотрудник отделения интегративной терапии больных нейropsychиатрического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 6004-3364, Scopus Author ID: 57196077878, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>

Ксения Валерьевна Рыбакова, д.м.н., руководитель, главный научный сотрудник отделения терапии

стационарных больных с аддитивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 4511-2961, Scopus Author ID: 5235752900, Researcher ID: ADT-9557-2022, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>

Татьяна Артуровна Караваева, д.м.н., руководитель, ведущий научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; профессор кафедры общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 4799-4121, Scopus Author ID: 14030183000, Researcher ID: P-9068-2016, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Анна Владимировна Васильева, д.м.н., главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; профессор кафедры психотерапии и сексологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 2406-9046, Scopus Author ID: 55580806100, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>

Владимир Алексеевич Михайлов, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель Института нейropsychиатрии, научный руководитель отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией, отделения интегративной терапии больных нейropsychиатрического профиля и отделения нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; профессор кафедры нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 5563-1009, Scopus Author ID: 57203722056, Researcher ID: B-3272-2017, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Евгений Михайлович Крупицкий, д.м.н., заместитель директора по научной работе и руководитель Института аддиктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; руководитель лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 8796-5526, Scopus Author ID: 6701453202, Researcher ID: M-5935-2016, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med*. 2018;48(9):1560–1571. doi: 10.1017/S0033291717003336
2. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700–1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
3. Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, et al. Impact of Major Depressive Disorder on Comorbidities: A Systematic Literature Review. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(6):21r14328. doi: 10.4088/JCP.21r14328
4. McGrath JJ, Lim CCW, Plana-Ripoll O, et al. Comorbidity within mental disorders: a comprehensive analysis based on 145 990 survey respondents from 27 countries. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020;29:e153. doi: 10.1017/S2045796020000633
5. Zimmerman M, Chelminski I, McDermet W. Major Depressive Disorder and Axis I Diagnostic Comorbidity. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(3):187–193. doi: 10.4088/JCP.v63n0303
6. Rhee YJ, Gustafson M, Ziffra M, et al. Association of Comorbidity with Depression Treatment Adequacy among Privately Insured Patients Initiating Depression Treatment. *Open J Depress*. 2015;04(02):13–23. doi: 10.4236/ojd.2015.42002
7. Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, et al. Impact of Treating Depression on Associated Comorbidities: A Systematic Literature Review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2023;25(1):22r03330. doi: 10.4088/PCC.22r03330
8. Bennabi D, Yrondi A, Charpeaud T, et al. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental). *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):50. doi: 10.1186/s12888-019-2025-7
9. Charrier A, Olliac B, Roubertoux P, et al. Clock Genes and Altered Sleep-Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):938. doi: 10.3390/ijms18050938
10. Chellappa SL, Schröder C, Cajochen C. Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link? *Sleep Med*. 2009;10(5):505–514. doi: 10.1016/j.sleep.2008.05.010
11. Dollish HK, Tsyglakova M, McClung CA. Circadian rhythms and mood disorders: Time to see the light. *Neuron*. 2024;112(1):25–40. doi: 10.1016/j.neuron.2023.09.023
12. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res*. 2009;165(3):201–214. doi: 10.1016/j.psychres.2007.11.020
13. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*. 2011;378(9791):621–631. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60095-0
14. Mosolov SN. [Current biological hypotheses of recurrent depression (review)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11 Pt2):29–40. Russian.
15. De Berardis D, Marini S, Fornaro M, et al. The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12458–12483. doi: 10.3390/ijms140612458
16. Zaki NFW, Spence DW, BaHammam AS, et al. Chronobiological theories of mood disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(2):107–118. doi: 10.1007/s00406-017-0835-5
17. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011;135(1–3):10–19. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.011
18. Chan JWY, Lam SP, Li SX, et al. Eveningness and Insomnia: Independent Risk Factors of Nonremission in Major Depressive Disorder. *Sleep*. 2014;37(5):911–917. doi: 10.5665/sleep.3658
19. Strel'nik SN, Romanov DV. [Chronobiological approach to depressive disorders therapy]. *Rossiiskij psichiatricheskij zhurnal*. 2008;(6):84–89. Russian.
20. Boiko DI, Shkodina AD, Hasan MM, et al. Melatonergic Receptors (Mt1/Mt2) as a Potential Additional Target of Novel Drugs for Depression. *Neurochem Res*. 2022;47(10):2909–2924. doi: 10.1007/s11064-022-03646-5
21. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, et al. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res*. 2012;52(4):365–375. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x
22. Catena-Dell'Osso M, Marazziti D, Rotella F, et al. Emerging Targets for the Pharmacological Treatment of Depression: Focus on Melatonergic System. *Curr Med Chem*. 2012;19(3):428–437. doi: 10.2174/092986712803414277
23. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V, et al. Melatonergic Drugs in Clinical Practice. *Arzneimittelforschung*. 2011;58(1):1–10. doi: 10.1055/s-0031-1296459
24. Aykan U, Güvel MC, Paykal G, et al. Neuropharmacologic modulation of the melatonergic system. *Explor Neurosci*. 2023;2(6):287–306. doi: 10.37349/en.2023.00029
25. Dubovsky SL, Warren C. Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(10):1533–1540. doi: 10.1517/13543780903292634
26. Fuchs E, Simon M, Schmelting B. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(Suppl 1):S17–S20. doi: 10.1097/01.yic.0000199456.39552.c7
27. Syunyakov TS. [Effects of fluvoxamine on the melatonin levels: literature overview and possible clinical implication]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2014;16(1):38–43. Russian.
28. Härtter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential Effects of Fluvoxamine and Other Antidepressants on the Biotransformation of Melatonin. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):167–174. doi: 10.1097/00004714-200104000-00008
29. Hermesh H, Lemberg H, Abadi J, et al. Circadian Rhythm Sleep Disorders as a Possible Side Effect of Fluvoxamine. *CNS Spectr*. 2001;6(6):511–513. doi: 10.1017/S1092852900008051
30. Hao Y, Hu Y, Wang H, et al. The Effect Of Fluvoxamine On Sleep Architecture Of Depressed Patients With Insomnia:

- An 8-Week, Open-Label, Baseline-Controlled Study. *Nat Sci Sleep*. 2019;11:291–300. doi: 10.2147/NSS.S220947
31. Hunt GE, Malhi GS, Lai HMX, et al. Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990–2019: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;266:288–304. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.141
 32. Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: A systematic review. *Am J Med*. 2005;118(4):330–341. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.007
 33. Kurhaluk N. Alcohol and melatonin. *Chronobiol Int*. 2021;38(6):785–800. doi: 10.1080/07420528.2021.1899198
 34. Holma M, Holma I, Isometsä E. Comorbid alcohol use disorder in psychiatric MDD patients: A five-year prospective study. *J Affect Disord*. 2020;267:283–288. doi: 10.1016/j.jad.2020.02.024
 35. Calarco CA, Lobo MK. Depression and substance use disorders: Clinical comorbidity and shared neurobiology. *Int Rev Neurobiol*. 2020;157:245–309. doi: 10.1016/bs.irn.2020.09.004
 36. Swendsen JD, Merikangas KR. The comorbidity of depression and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*. 2000;20(2):173–189. doi: 10.1016/S0272-7358(99)00026-4
 37. Burns L, Teesson M, O'Neill K. The impact of comorbid anxiety and depression on alcohol treatment outcomes. *Addiction*. 2005;100(6):787–796. doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.001069.x
 38. Das A, Prithviraj M, Mohanraj PS. Role of Melatonin in the Management of Substance Addiction: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(7):e26764. doi: 10.7759/cureus.26764
 39. Li J, Wang H, Li M, et al. Efficacy of pharmacotherapeutics for patients comorbid with alcohol use disorders and depressive symptoms — A bayesian network meta-analysis. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(11):1185–1197. doi: 10.1111/cns.13437
 40. Essau CA. Chapter 11 — Comorbidity of addictive problems: assessment and treatment implications. In: Essau CA, Delfabbro PH, editors. *Adolescent addiction: epidemiology, assesment and treatment*. 2nd edition. San Diego: Academic Press; 2020. p. 291–317.
 41. First MB. Mutually exclusive versus co-occurring diagnostic categories: the challenge of diagnostic comorbidity. *Psychopathology*. 2005;38(4):206–210. doi: 10.1159/000086093
 42. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, et al. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2005;78(1):1–22. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2004.09.004
 43. Tseng I, Ganz A, Mitton AG, et al. Comorbidity of Alcohol Use Disorder and Depression: A Case Report and Review of the Literature. *Addict Disord Their Treat*. 2017;16(3):121–128. doi: 10.1097/ADT.000000000000106
 44. Meyrel M, Rolland B, Geoffroy PA. Alterations in circadian rhythms following alcohol use: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;99:109831. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109831
 45. Burgess HJ, Troost JP, Rizvydeen M, et al. Do sleep and circadian characteristics predict alcohol use in adult drinkers? *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2024;48(4):680–691. doi: 10.1111/acer.15280
 46. Hisler GC, Rothenberger SD, Clark DB, et al. Is there a 24-hour rhythm in alcohol craving and does it vary by sleep/circadian timing? *Chronobiol Int*. 2021;38(1):109–121. doi: 10.1080/07420528.2020.1838532
 47. Lamers F, Van Oppen P, Comijs HC, et al. Comorbidity Patterns of Anxiety and Depressive Disorders in a Large Cohort Study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2011;72(3):341–348. doi: 10.4088/JCP.10m06176blu
 48. Melartin TK, Rytsälä HJ, Leskelä US, et al. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2):126–134.
 49. Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, et al. Depression and Generalized Anxiety Disorder: Cumulative and Sequential Comorbidity in a Birth Cohort Followed Prospectively to Age 32 Years. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(6):651–660. doi: 10.1001/archpsyc.64.6.651
 50. de Graaf R, ten Have M, Tuithof M, et al. First-incidence of DSM-IV mood, anxiety and substance use disorders and its determinants: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *J Affect Disord*. 2013;149(1–3):100–107. doi: 10.1016/j.jad.2013.01.009
 51. Radionov DS, Karavayeva TA, Vasilyeva AV, et al. [Peculiarities of alcohol abuse by individuals with neurotic spectrum anxiety disorders. Clinical aspects and issues of psychotherapy]. *Voprosy narkologii*. 2023;35(3):27–50. Russian.
 52. Klimanova SG, Berezina AA, Trusova AV, et al. [The relationship between clinical characteristics of patients with alcohol use disorder and drinking motives]. *Obozrenie psihatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva*. 2022;56(4):63–76. Russian. doi: 10.31363/2313-7053-2022-4-63-76
 53. Hovens JGFM, Giltay EJ, Wiersma JE, et al. Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(3):198–207. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01828.x
 54. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:219–235. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_14
 55. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Front Psychol*. 2018;9:2201. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02201
 56. van Balkom AJ, van Boeijen CA, Boeke AJ, et al. Comorbid depression, but not comorbid anxiety disorders, predicts poor outcome in anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2008;25(5):408–415. doi: 10.1002/da.20386
 57. Difrancesco S, Lamers F, Riese H, et al. Sleep, circadian rhythm, and physical activity patterns in depressive and anxiety disorders: A 2-week ambulatory assessment study. *Depress Anxiety*. 2019;36(10):975–986. doi: 10.1002/da.22949
 58. Difrancesco S, Penninx BWJH, Riese H, et al. The role of depressive symptoms and symptom dimensions in actigraphy-assessed sleep, circadian rhythm, and physical activity. *Psychol Med*. 2022;52(13):2760–2766. doi: 10.1017/S0033291720004870

59. Üzer A, Kurtşes Gürsoy B. The mediating roles of depression, anxiety, and psychological pain in the relationship between chronotype and suicide in patients with depressive disorder. *Chronobiol Int.* 2022;39(10):1352–1358. doi: 10.1080/07420528.2022.2108438
60. Stein DJ. Evidence-Based Pharmacotherapy of Anxiety Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder: Focus on Agomelatine. *Neurol Ther.* 2023;12(Suppl 1):13–19. doi: 10.1007/s40120-023-00470-z
61. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851
62. Rausch JL, Hobby HM, Shendarkar N, et al. Fluvoxamine treatment of mixed anxiety and depression: evidence for serotonergically mediated anxiolysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(2):139–142. doi: 10.1097/00004714-200104000-00004
63. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):106–115. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00225-2
64. Nobili L, Frauscher B, Eriksson S, et al. Sleep and epilepsy: A snapshot of knowledge and future research lines. *J Sleep Res.* 2022;31(4):e13622. doi: 10.1111/jsr.13622
65. Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, et al. Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Co-morbidities, and Therapy. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):170–180. doi: 10.1007/s13311-021-01021-w
66. Banach M, Gurdziel E, Jędrzych M, et al. Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacol Rep.* 2011;63(1):1–11. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70393-0
67. Andrew T, Milinis K, Baker G, et al. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure.* 2012;21(8):610–613. doi: 10.1016/j.seizure.2012.06.013
68. Joshi R, Tripathi M, Gupta P, et al. Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy. *Indian J Med Res.* 2017;145(3):317–326. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_710_15
69. Zelano J, Nika O, Asztely F, et al. Prevalence and nature of patient-reported antiseizure medication side effects in a Swedish regional multi-center study. *Seizure.* 2023;113:23–27. doi: 10.1016/j.seizure.2023.10.016
70. Maghbooli M, Alyan NajafAbadi S, MalekMahmoudi G, et al. Effect of add-on melatonin on seizure outcomes and quality of sleep in epilepsy with idiopathic generalized tonic-clonic seizures alone in adult patients: Cross-sectional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Brain Behav.* 2023;13(2):e2860. doi: 10.1002/brb3.2860
71. Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD006967. doi: 10.1002/14651858.CD006967.pub4
72. Schrag A, Taddei RN. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:623–655. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.024
73. Fils JM, Penick EC, Nickel EJ, et al. Minor versus major depression: a comparative clinical study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(1):PCC.08m00752. doi: 10.4088/PCC.08m00752blu
74. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, et al. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol.* 1996;53(2):175–179. doi: 10.1001/archneur.1996.00550020087019
75. Wermuth L. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 1998;5(3):235–242. doi: 10.1046/j.1468-1331.1998.530235.x
76. Hart LL, Middleton RK, Wandres DL. Depression treatment in Parkinson's disease. *DICP, The Annals of Pharmacotherapy.* 1991;25:137–138.
77. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2011;258(3):494–499. doi: 10.1007/s00415-010-5786-y
78. Hoogendijk WJ, Sommer IE, Tissingh G, et al. Depression in Parkinson's disease. The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics.* 1998;39(5):416–421. doi: 10.1016/S0033-3182(98)71300-3
79. Reijnders JS, Eht U, Weber WE, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(2):183–189. doi: 10.1002/mds.21803
80. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry.* 1992;149(4):443–454. doi: 10.1176/ajp.149.4.443
81. Shabnam GN, Th C, Kho D, et al. Therapies for depression in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003465. doi: 10.1002/14651858.CD003465
82. Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, et al. Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 1994;151(7):1010–1014. doi: 10.1176/ajp.151.7.1010
83. Marsh L. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics.* 2000;41(1):15–23. doi: 10.1016/S0033-3182(00)71169-8
84. Richard IH, Kurlan R. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology.* 1997;49(4):1168–1170. doi: 10.1212/wnl.49.4.1168
85. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003;16(3):178–183. doi: 10.1177/0891988703256053
86. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2005;20(9):1161–1169. doi: 10.1002/mds.20555
87. Chen JJ, Marsh L. Depression in Parkinson's disease: identification and management. *Pharmacotherapy.* 2013;33(9):972–983. doi: 10.1002/phar.1314
88. Creed F, Dickens C. Depression in the medically ill. In: Steptoe A, editor. *Depression and physical illness.* New York: Cambridge University Press; 2007. p. 3–10.
89. Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005;128(Pt 6):1314–1322. doi: 10.1093/brain/awh445
90. Lesage S, Belarbi S, Troiano A, et al. Is the common LRRK2 G2019S mutation related to dyskinesias in North African Parkinson disease? *Neurology.* 2008;71(19):1550–1552. doi: 10.1212/01.wnl.0000338460.89796.06
91. Belarbi S, Hecham N, Lesage S, et al. LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease: a neuropsychological

- and neuropsychiatric study in a large Algerian cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(10):676–679. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.09.003
92. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, et al. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(4):431–435. doi: 10.1136/jnnp.66.4.431
 93. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(3):308–312. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308
 94. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(5):784–788. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52219.x
 95. Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology.* 2009;72(10):886–892. doi: 10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3
 96. Global Parkinson's Disease Survey (GPDS) Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord.* 2002;17(1):60–67. doi: 10.1002/mds.10010
 97. Asadpoordezaki Z, Coogan AN, Henley BM. Chronobiology of Parkinson's disease: Past, present and future. *Eur J Neurosci.* 2023;57(1):178–200. doi: 10.1111/ejn.15859
 98. Gros P, Videnovic A. Sleep and circadian rhythm disorders in Parkinson's disease. *Curr Sleep Med Rep.* 2017;3(3):222–234. doi: 10.1007/s40675-017-0079-y
 99. Mizrahi-Kliger AD, Kaplan A, Israel Z, et al. Entrainment to sleep spindles reflects dissociable patterns of connectivity between cortex and basal ganglia. *Cell Rep.* 2022;40(12):111367. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111367
 100. Nobre B, Rocha I, Morin CM, et al. Insomnia and circadian misalignment: an underexplored interaction towards cardiometabolic risk. *Sleep Sci.* 2021;14(1):55–63. doi: 10.5935/1984-0063.20200025
 101. Breen DP, Nombela C, Vuono R, et al. Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31(7):1062–1066. doi: 10.1002/mds.26592
 102. Li L, Zhao Z, Ma J, et al. Elevated Plasma Melatonin Levels Are Correlated With the Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study. *Front Neurosci.* 2020;14:505. doi: 10.3389/fnins.2020.00505
 103. Adi N, Mash DC, Ali Y, et al. Melatonin MT1 and MT2 receptor expression in Parkinson's disease. *Med Sci Monit.* 2010;16(2):BR61–67.
 104. Bordet R, Devos D, Brique S, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26(2):65–72. doi: 10.1097/00002826-200303000-00005
 105. Videnovic A, Noble C, Reid KJ, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):463–469. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6239
 106. Chung TH, Deane KH, Ghazi-Noori S, et al. Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;10(2):59–65. doi: 10.1016/s1353-8020(03)00108-1
 107. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: version 6.4 (updated August 2023)* [Internet]. Cochrane; 2023 [cited 2024 Jul 12]. Available from <https://training.cochrane.org/handbook>
 108. Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, et al. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. *Syst Rev.* 2017;6(1):245. doi: 10.1186/s13643-017-0644-y
 109. Purssell E, McCrae N. *How to Perform a Systematic Literature Review: A Guide for Healthcare Researchers, Practitioners and Students* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-49672-2>
 110. Ungryanu TN, Zhamalieva LM, Grijibovski AM. [Brief recommendations on how to write and publish systematic reviews]. *West Kazakhstan Medical journal.* 2019;61(1):26–36. Russian.
 111. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
 112. Pochinkova PA, Gorbatova MA, Narkevich AN, et al. [Updated brief recommendations on writing and presenting systematic reviews: what's new in PRISMA-2020 guidelines?]. *Morskaja medicina.* 2022;8(2):88–101. Russian. doi: 10.22328/2413-5747-2022-8-2-88-101
 113. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919
 114. Vinnikova MA, Severtsev VV, Komarov SD, et al. [Fluvoxamine in the treatment of depressive disorders in alcohol abuse: results of randomized open-label comparative study]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2021;121(12):57–62. Russian. doi: 10.17116/jnevro20211212157
 115. Zastrozhin M, Skryabin V, Sorokin A, et al. Using a pharmacogenetic clinical decision support system to improve psychopharmacotherapy dosing in patients with affective disorders. *Drug Metab Pers Ther.* 2020;35(4). doi: 10.1515/dmpt-2019-0033
 116. Zastrozhin MS, Sorokin AS, Agibalova TV, et al. [Using a personalized clinical decision support system for dosing in psychopharmacotherapy in patients with affective disorders based on the pharmacogenomic markers]. *Narkologia.* 2018;17(6):31–42. Russian. doi: 10.25557/1682-8313.2018.06.31-42
 117. Zastrozhin MS, Skryabin VYu, Smirnov VYu, et al. Impact of the Omics-Based Biomarkers on the Fluvoxamine's Steady-State Concentration, Efficacy and Safety in Patients with Affective Disorders Comorbid with Alcohol Use Disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2021;51(1):69–80.
 118. Zastrozhin MS, Smirnov VV, Zastrozhina AK, et al. The estimation of influence of CYP3A activity on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorders comorbid with alcohol use disorder. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2020;1(1):65–75. doi: 10.31549/2542-1174-2020-1-65-75
 119. Zastrozhin MS, Smirnov VV, Sorokin AS, et al. [Influence of CYP3A Activity on the Efficacy and Safety of Fluvoxamine in Patients Depressive Disorders and Comorbid Alcohol Use

- Disorder]. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2018;73(6):411–419. Russian. doi: 10.15690/vramn1035
120. Zastrozhin M, Skryabin V, Smirnov V, et al. Effect of Genetic Polymorphism of the CYP2D6 Gene on the Efficacy and Safety of Fluvoxamine in Major Depressive Disorder. *Am J Ther*. 2021;29(1):e26–e33. doi: 10.1097/MJT.0000000000001388
 121. Zastrozhin M, Antonenko A, Grishina E, et al. [Evaluation of CYP2C19*3 effectiveness and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorders, comorbid with alcoholism]. *Psihiatrija, psihoterapija i kliničeskaja psihologija*. 2018;9(4):578–589. Russian.
 122. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *Int J Mol Sci*. 2015;16(1):1111–1130. doi: 10.3390/ijms16011111
 123. Gorwood P, Benichou J, Moore N, et al. Agomelatine in Standard Medical Practice in Depressed Patients: Results of a 1-Year Multicentre Observational Study In France. *Clin Drug Investig*. 2020;40(11):1009–1020. doi: 10.1007/s40261-020-00957-9
 124. Ter Meulen WG, Draisma S, van Hemert AM, et al. Depressive and anxiety disorders in concert-A synthesis of findings on comorbidity in the NESDA study. *J Affect Disord*. 2021;284:85–97. doi: 10.1016/j.jad.2021.02.004
 125. Petelin DS, Niinoya IV, Sorokina OV, et al. [Treatment of mixed anxiety and depressive disorder: results from a observational study of the efficacy and tolerability of agomelatine]. *Nevrologiya, neiropsikhiatrija, psikhosomatika*. 2021;13(6):48–54. Russian. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-48-54
 126. Gushanskaya EV, Frolova VI, Medvedev VE. [Therapy of anxious depression (experience with agomelatine)]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2015;17(1):17–21. Russian.
 127. Butova VM. [The efficacy of Valdoxan in patients with chronic somatic diseases in relation to anxiety and depressive background and the quality of sleep]. *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2015;(4):40–42. Russian.
 128. Avedisova AS, Zakharova KV, Marachev MP. [The results of observational studies JAZZ: remission, predictors of its formation and tolerability of Valdoxane (agomelatine) in patients with anxious depression within major depressive disorder]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2014;16(4):4–9. Russian.
 129. Pribytkov AA, Panova NB, Popova YuV, et al. [Efficacy of agomelatine in depressive disorders with anxiety]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(11 Pt. 2):53–58. Russian.
 130. Avedisova AS, Zaharova KV, Marychev MP. [The results of observational studies «JAZZ»: «The efficacy of agomelatine (Valdoxan) in the treatment of patients with anxious depression as part of a major depressive disorder»]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2013;15(6):14–22. Russian.
 131. Dubnitskaya EB. [Experience of using fluvoxamine (fevarin) in psychogenic depression]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2005;7(2):77–78. Russian.
 132. Goodwin GM. Revisiting Treatment Options for Depressed Patients with Generalised Anxiety Disorder. *Adv Ther*. 2021;38(Suppl 2):61–68. doi: 10.1007/s12325-021-01861-0
 133. Jiang J, Wu YJ, Yan CH, et al. Efficacy and safety of agomelatine in epilepsy patients with sleep and mood disorders: An observational, retrospective cohort study. *Epilepsy Behav*. 2024;152:109641. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109641
 134. Fedorova NV, Kulua TK, Gubareva N. [Depression in Parkinson's disease. Efficacy of the new antidepressant drug Valdoxan (agomelatine) in correction of affective and dissomnic disorders]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2015;17(4):9–14. Russian.
 135. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, et al. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease: Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(6):719–723. doi: 10.1097/JCP.0000000000000404
 136. Golubev VL, Pilipovich AA, Goytemirova PU. [Depression and sleep disturbances in patients with Parkinson's disease: role of Valdoxan in their correction]. *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2014;(1):51–55. Russian.
 137. Gustov AV, Aleksandrova EA, Parshina EV, et al. [Optimization approach to therapy and psycho-emotional disorders and dyssomnia in Parkinson's disease]. *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2015;(2–3):54–58. Russian.
 138. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, et al. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord*. 2006;21(2):148–158. doi: 10.1002/mds.20723
 139. Rabey JM, Orlov E, Korczyn AD. Comparison of Fluvoxamine versus Amitriptyline for treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurology*. 1996;46:A374.
 140. Montgomery P, Yaffe J, Hopewell S, et al. Empty Reviews Project Group: [meeting report]. Running on Empty: The Cochrane Empty Reviews Project report of findings and consensus group feedback [Internet]. 2011 [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://emptyreviews.files.wordpress.com>
 141. Gray R. Empty systematic reviews: Identifying gaps in knowledge or a waste of time and effort? *Nurse Author & Editor*. 2021;31(2):42–44. doi: 10.1111/nae.2.23
 142. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, et al. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):143. doi: 10.1186/s12874-018-0611-x