

Абрамова Л.И., Пантелеева Г.П., Никифорова И.Ю., Новоженнова Т.Е.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Дифференцированный подход и показания к оптимизации терапии эндогенных депрессий агомелатином

Цель исследования — на основе анализа эффективности агомелатина (вальдоксан) разработать и обосновать дифференцированные показания к его назначению при типологических вариантах эндогенных депрессий разной степени тяжести.

Пациенты и методы. Проведено открытое проспективное исследование, в котором использовали клинико-психопатологический, психометрический (оценочные шкалы The Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-21; Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale, UKU; шкала-опросник для оценки ангедонических расстройств Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS) и статистический методы. Обследовано 56 больных (средний возраст 34,9 года) с эндогенной депрессией умеренной и тяжелой степени в рамках аффективно-го психоза ($n=42$) и приступообразной шизофрении ($n=14$) — F31.3-4; F32.1-2 и F33.1-2 по МКБ-10. Больные получали курсовое лечение агомелатином (вальдоксан) по 25–50 мг один раз в день, вечером, в течение 4–8 нед. Состояние больных оценивали в динамике в фиксированные дни по редукции среднего суммарного балла (ССБ) соответствующих шкал как незначительный (до 19% редукции расстройств), умеренный (20–49%), хороший (50–69%) и значительный (70% и более) эффект. Действие агомелатина анализировали в двух группах больных. В 1-й группе ($n=26$) изучали особенности антидепрессивного эффекта и его динамику при эндогенных депрессиях разной типологической структуры (тоскливой, тревожной и адинамической); во 2-й группе ($n=30$) — действие агомелатина на ангедонические эндогенные депрессии и проявления ангедонии в разных сферах психической деятельности (интересов, социальной активности, эмоциональной вовлеченности и еды/питья).

Результаты и обсуждение. Установлены хорошая переносимость и высокая антидепрессивная активность агомелатина при курсовом лечении эндогенных депрессий умеренной и тяжелой степени. Значительное улучшение (редукция ССБ по HAMD-21 на 84,4%) у больных отмечалось к 3-й и 4-й неделям курсового лечения и стабильно сохранялось при последующем наблюдении. Хороший эффект препарата (редукция ССБ HAMD-21 на 50% и более) проявлялся уже к 14-му дню терапии. Отмечено сбалансированное антидепрессивное действие препарата, зафиксирован значительный тимолептический, стимулирующий, анксиолитический и антиангедонический эффект (редукция ССБ депрессивных расстройств на 90,83; 84,9; 82,39 и 78,9% соответственно).

Заключение. Универсальный спектр антидепрессивного действия агомелатина, хорошая переносимость, высокая эффективность и быстрое улучшение делают его препаратом выбора при лечении широкого круга психопатологических эндогенных депрессий: тоскливых (меланхолических), апатоадинамических, тревожных и ангедонических.

Ключевые слова: агомелатин; эндогенные депрессии; ангедония; терапевтический эффект; показания к назначению.

Контакты: Лилия Ивановна Абрамова; L_Abramova@rambler.ru

Для ссылки: Абрамова ЛИ, Пантелеева ГП, Никифорова ИЮ, Новоженнова ТЕ. Дифференцированный подход и показания к оптимизации терапии эндогенных депрессий агомелатином. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):71–77.

Differentiated approach and indications for optimization of agomelatine therapy for endogenous depression

Abramova L.I., Panteleeva G.P., Nikiforova I.Yu., Novozhenova T.E.

*Mental Health Research Center, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia
34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Objective: to develop and justify differentiated indications for the use of agomelatine (valdoxan) to treat the typological variants of endogenous depressions with varying severity on the basis of an analysis of its therapeutic efficacy.

Patients and methods. An open prospective study was conducted using the clinical, psychopathological, and psychometric rating scales: the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-21); Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale (UKU); the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) for assessing anhedonic disorders, and statistical methods. Examinations were made in 56 patients (mean age, 34.9 years) with moderate and severe endogenous depression within affective psychosis ($n=42$) and shift-like schizophrenia ($n=14$) (ICD-10 items F31.3–4; F32.1–2 and F33.1–2). The patients received a cycle treatment with agomelatine (valdoxan) 25–50 mg once a day in the evening for 4–8 weeks. The patients' status was evaluated over time on fixed days from a reduction in the mean total score (MTS) of the respective scales as insignificant (less than 19% reduction in disorders), moderate (20–49%), good (50–69%), and excellent (70% or more) effects. The effect of agomelatine was analyzed in two patient groups. The specific features of the antidepressive effect and its dynamics in the presence of endogenous depressions of different typologies (melancholic, anxious, and adynamic depressions) were studied in Group 1 ($n=26$); the effect of agomelatine on anhedonic endogenous depressions and manifestations of anhedonia in different mental activity areas (interests, social activity, emotional engagement and eating/drinking) was investigated in Group 2 ($n=30$).

Results and discussion. There was a good tolerance and a high antidepressant activity of agomelatine during its treatment cycle for moderate and severe endogenous depressions. A significant improvement (an 84.4% reduction in HAM-D-21 MTS) was noted in patients at 3 and 4 weeks of the treatment cycle and consistently persisted at a subsequent follow-up. Agomelatine showed a good effect (a 50% or more reduction in HAM-D-21 MTS) just at 14 days of therapy. The drug was observed to have a balanced antidepressant effect, significant thymoleptic, stimulant, anxiolytic, and antianhedonic activities (reductions in the MTS of depressive disorders by 90.83, 84.9, 82.39, and 78.9%, respectively).

Conclusion. The universal spectrum of the antidepressive effect of agomelatine, its good tolerability, high efficacy, and rapid improvement makes it the drug of choice in treating a wide range of psychopathological endogenous depressions: melancholic, apatho-adynamic, anxious, and anhedonic ones.

Keywords: agomelatine; endogenous depressions; anhedonia; therapeutic effect; indications for use.

Contact: Lilia Ivanovna Abramova; L_Abramova@rambler.ru

For reference: Abramova LI, Panteleeva GP, Nikiforova IYu, Novozhenova TE. Differentiated approach and indications for optimization of agomelatine therapy for endogenous depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):71–77.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-71-77

Актуальность разработки и оптимизации методов антидепрессивной терапии обусловлена значительной распространенностью депрессий. По данным ВОЗ (2017), депрессией страдают до 300 млн человек в мире; по частоте депрессии опережают онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Бремя негативных последствий депрессии в виде нарушения социального функционирования пациентов и растущих экономических затрат общества составляет до 40,5% и в 2–6 раз превышает аналогичные показатели при другой психической патологии. Депрессии являются важным фактором риска суицидального поведения больных и занимают второе место среди болезней, приводящих к потере трудоспособности и инвалидности. Все это делает необходимым проведение исследований, посвященных повышению социальной адаптации пациентов с депрессией и улучшению качества их жизни, в том числе путем оптимизации терапевтических подходов и поиска патогенетически обоснованных методов лечения.

С 50-х годов XX в. осуществлялся целенаправленный синтез «идеальных» антидепрессантов с учетом патогенеза депрессивных нарушений; создано уже несколько поколений таких препаратов. Одними из первых были синтезированы «типичные» трициклические антидепрессанты (ТКА), которые и сегодня являются основными в антидепрессивной терапии. Был установлен их высокий антидепрессивный эффект (в среднем у 70% больных), однако холинолитические побочные эффекты ТКА нередко осложняли антидепрессивную терапию и приводили к ее отмене. В дальнейшем в практику последовательно внедрялись разные группы антидепрессантов, в частности обладающие селективностью нейрхимического действия: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI-препараты); норадренергические и серотонинергические антидепрессанты (NaSSA); специфические ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI). Эти группы препаратов отличались широтой и универсальностью клинического эффекта, но преимущественно при легких и умеренно выраженных депрессиях; их сильной стороной являлась низкая токсичность благодаря отсутствию воздействия на гистаминовые, мускариновые и альфа-адренорецепторы. Однако было высказано мнение, что развитие депрессии невозможно объяснить дисфункцией только одного моноамина, так как все моноамины связаны с определенными звеньями патогенетического процесса, лежащего в основе развития депрессивных нарушений [1].

В настоящее время среди прогрессивных теорий возникновения депрессивных расстройств выделяют хронобиологическую, основанную на концепции десинхронизации биологических ритмов у таких больных. Согласно этой теории, ключевую роль в синхронизации циркадных ритмов, включая цикл сон-бодрствование, играет хронобиотический гормон мелатонин, который синтезируется в эпифизе в ночную фазу суточного ритма [2]. Синтез мелатонина регулируется в супрахиазматическом ядре, куда он поступает из эпифиза и осуществляет регуляцию циркадных ритмов. Антидепрессивные свойства самого мелатонина не получили подтверждения в клинических исследованиях, однако послужили основой для создания препаратов с близкими эффектами. Так, в лаборатории «Сервье» (Франция) синтезирован уникальный антидепрессивный препарат агомелатин (вальдоксан). Инновационный механизм его действия реализуется посредством влияния на мелатонинергическую и серотонинергическую системы и, соответственно, предполагает ресинхронизацию циркадных ритмов за счет агонизма к MT_1 - и MT_2 -рецепторам и селективный антагонизм к $5-HT_2$ -рецепторам, что приводит к специфическому и опосредованному высвобождению во фронтальной коре двух основных нейротрансмиттеров — норадреналина и дофамина, играющих важную роль в патогенезе депрессии [3–5].

В ряде зарубежных и отечественных исследований, в том числе плацебо-контролируемых, а также сравнительного характера, показана эффективность агомелатина при лечении депрессивных состояний у стационарных и амбулаторных пациентов [6–8]. В.Р. Hasler и соавт. [9] впервые указали на положительное действие агомелатина при ангедонии, связав его с особенностями мелатонинергического эффекта препарата. В единичных сравнительных исследованиях было отмечено, что агомелатин приводит к значительной редукции психопатологических ангедонических проявлений, позитивно влияет на симптомы депрессии в целом, улучшая самооценку и социальное функционирование пациентов [10–13]. Препарат рекомендовался в качестве средства преодоления резистентности при лечении апатических депрессий с выраженными ангедоническими проявлениями [14]. Однако недостаточно освещены данные об особенностях клинического действия вальдоксана и его динамике с учетом психопатологической структуры эндогенных депрессий и степени их тяжести.

Цель исследования — на основе анализа терапевтической эффективности агомелатина разработать и обосновать дифференцированные показания к его назначению при типологических вариантах эндогенных депрессий разной степени тяжести.

Пациенты и методы. Обследовано 56 пациентов (47 женщин и 9 мужчин, средний возраст 34,9 года). У всех пациентов диагностирована эндогенная депрессия умеренной или тяжелой степени в рамках би- или монополярного аффективного психоза ($n=42$) или приступообразной шизофрении ($n=14$); по МКБ-10 их состояние квалифицировалось рубриками F31.3-4; F32.1-2 и F33.1-2.

Критериями исключения служили наличие соматических, неврологических и органических заболеваний головного мозга в стадии декомпенсации; наличие суицидального поведения, токсикоманической и алкогольной зависимости, а также изменений показателей биохимического анализа крови, особенно общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Проведено открытое проспективное исследование; все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Пациентов обследовали в период стационарного лечения в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний клиники Научного центра психического здоровья по единому протоколу. Использовали клиничко-психопатологические и психометрические методы с применением международных оценочных шкал HAMD-21 (The Hamilton Depression Rating Scale), UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale), шкалы-опросника для характеристики ангедонических расстройств (Snaithe-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS). Оценку состояния больных проводили в фиксированные дни. Терапевтическую эффективность вальдоксана изучали в динамике на основании клинических данных и редукции среднего суммарного балла (ССБ) соответствующих шкал по сравнению с 0-м или предшествующим днем оценки и определяли как незначительный (до 19%), умеренный (20–49%), хороший (50–69%) и значительный (70% и более) эффект. Вальдоксан в таблетках по 25 мг назначали 1 раз в день, вечером, начиная с дозы в 25 мг. У части больных (12,5%) эта суточная доза сохранялась на всем протяжении курсовой терапии, у большинства пациентов (77,5%) с отсутствием признаков улучшения психического состояния в первые 1–2 нед лечения она была увеличена до 50 мг. В качестве сопутствующей терапии сохранялся прием умеренных доз предшествующих нейролептиков, ноотропов и нормотимиков, исключались любые антидепрессанты и транквилизаторы.

Терапевтическую эффективность и безопасность агомелатина анализировали в двух группах больных. В 1-ю группу вошли 26 пациентов (23 женщины и 3 мужчины), у которых изучали особенности антидепрессивной активности и ее динамику при эндогенных депрессиях разного типа и разной степени тяжести с учетом ведущего депрессивного компонента. Средний возраст больных составлял $26,1 \pm 13,3$ года, длительность депрессии — $7,5 \pm 9,3$ мес. ССБ тяжести депрессии по HAMD-21 изначально равнялся 24,42 (умеренная депрессия), у 9 больных депрессия расценена как тяжелая и у 17 — как умеренная. Длительность заболевания у них достигала $11,2 \pm 10,4$ года, в анамнезе было $5,4 \pm 8,1$ аффективных эпизода.

Во 2-ю группу включено 30 больных (24 женщины и 6 мужчин), у которых определяли влияние вальдоксана на проявления ангедонии в структуре разной степени тяжести типологической разновидности эндогенной депрессии. Средний возраст больных составлял 35,9 года, длительность заболевания — 10,4 года, число перенесенных депрессивных эпизодов — $5,4 \pm 8,1$. Степень тяжести ангедонической депрессии по ССБ HAMD-21 изначально у 53,3% была умеренной, у 46,7% — тяжелой. Выраженность ангедонии перед началом исследования (ССБ по SHAPS) в целом достигала 10,2 балла. Оценивали также выраженность ангедонии в разных сферах психической деятельности по пунктам SHAPS: в сфере интересов (пункты 1, 2, 3, 9), социальной активности (7, 8, 13, 14), эмоциональной вовлеченности (5, 6, 11, 12) и еды/питья (4, 10); перед назначением вальдоксана этот показатель составлял соответственно 3,4; 2,4; 3,0 и 1,4 балла.

Исследование проводилось с соблюдением принципов биомедицинской этики. Значимость различий между полученными параметрами определяли по t-критерию Стьюдента и точному методу Фишера для малого числа наблюдений (по показателю p).

Результаты. Полностью прошли 56-дневный курс лечения агомелатином 26 пациентов 1-й группы. Курсовое лечение продолжалось 8 нед. Динамику состояния пациентов оценивали исходно (0-й день) и на 3-й, 5-й, 7-й, 14-й, 28-й, 42-й и 56-й дни терапии. Если к началу курсовой терапии ССБ по HAMD-21 в этой группе в целом был равен 24,42, то к концу исследования он уменьшился на 84,41% (значительный эффект), и только у 6 (23,1%) пациентов отмечались остаточные признаки легкой депрессии. У остальных 20 (76,9%) пациентов оценка по HAMD-21 составляла от 0 до 6 баллов, т. е. признаки депрессии практически отсутствовали, и состояние отвечало критериям полной ремиссии. Важно, что клиническое улучшение (нормализация настроения, появление психофизической активности, снижение актуальности грустных мыслей, редуцирование конгруэнтных настроению сверхценных идей самоуничтожения, малоценности, самообвинения) у пациентов 1-й группы в целом наблюдалось уже к 14-му дню лечения. К этому времени ССБ снизился до 12,08 (на 49,5%), т. е. практически до нижней границы хорошего эффекта, а к 21-му дню составил уже 9,0 (уменьшился в 2,7 раза, или на 63,15%), что оценивалось как отчетливый хороший эффект.

К 42-му дню терапии достигнутый к 3-й неделе хороший эффект по группе в целом нарастал до значительного, при этом ССБ уменьшился на 77,17%, а к 56-му дню — на 84,41%. Характерно, что после 4-й недели курсовой терапии значительный эффект агомелатина оставался стабильным или несущественно повышался в процентном выражении, что подтверждали оценка на 42-й и 56-й дни лечения.

Изучение спектра антидепрессивного действия агомелатина (тимолептического, стимулирующего, седативного или анксиолитического) показало его относительно сбалансированное влияние на симптомы депрессии. Тимолептический эффект определяли по динамике ССБ признаков 1, 2, 3 HAMD-21 (депрессивное настроение, чувство вины, суицидальные намерения); стимулирующий — по редукции ССБ признаков 7 и 8 (работоспособность и активность, заторможенность); анксиолитический — по редукции ССБ признаков 9, 10, 11 (ажитация, психическая

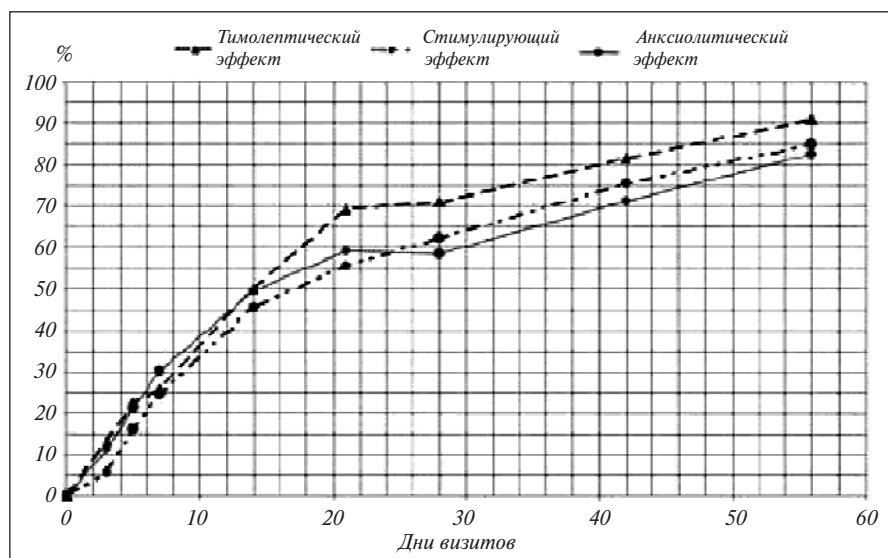


Рис. 1. Динамика тимолептического, стимулирующего, анксиолитического эффекта вальдоксана (коэффициент редукции ССБ HAMD-21)

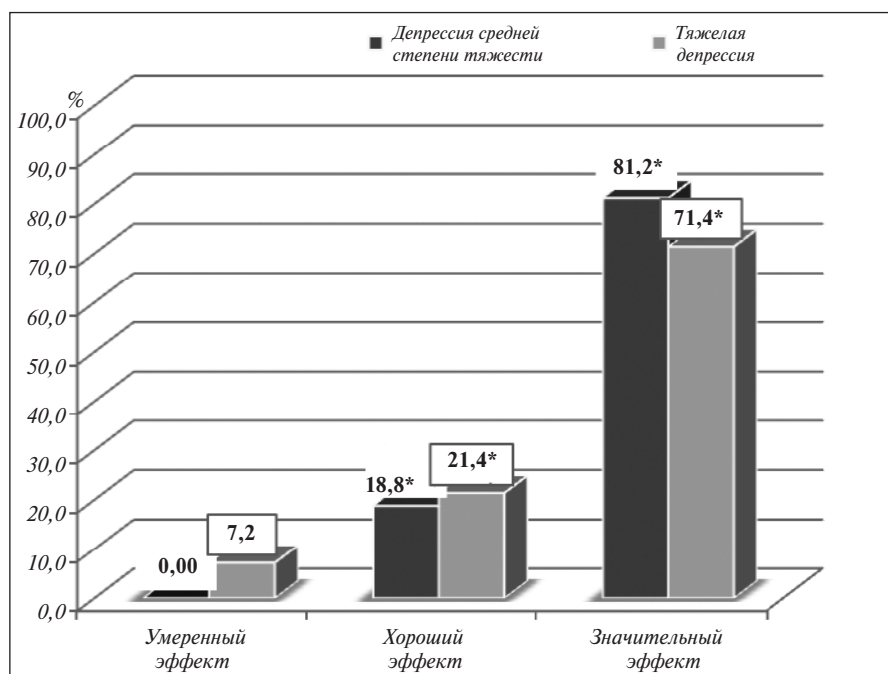


Рис. 2. Динамика эффекта вальдоксана при ангедонических депрессиях разной степени тяжести (редукция ССБ по HAMD-21). * — $p < 0,025$

тревога, соматическая тревога). К началу терапии ССБ симптомов, отражающих тяжесть тимических проявлений депрессии, составлял 4,62, апатоадинамических — 4,08, тревожных — 5,46. К концу курсового лечения их редукция достигала 90,83; 94,91 и 82,39% соответственно, т. е. наблюдалось улучшение состояния пациентов по всем компонентам антидепрессивного спектра, что расценено как значительный эффект.

Действие агомелатина на отдельные симптомы депрессии характеризовалось не только сходной высокой эффективностью, но и сходной динамикой улучшения в ходе курсового лечения (рис. 1). Уже к 14-му дню терапии

уменьшение ССБ, отражающего выраженность тимических, апатоадинамических, тревожных симптомов, составило 50,0; 49,30 и 45,28% соответственно, т. е. достигло уровня хорошего и пограничного с ним умеренного эффекта.

К концу курсового лечения, как было указано выше, наблюдалась высокая активность препарата в отношении всех трех компонентов депрессии. По степени и темпу уменьшения симптомов явно преобладал тимолептический эффект (редукция на 90,83%); выраженность стимулирующего и антитревожного действия была несколько меньше (редукция на 84,91 и 82,39% соответственно), но также определена как значительный эффект.

Во 2-й группе 30 больных с ангедоническими эндогенными депрессиями умеренной и тяжелой выраженности получали агомелатин в течение 30 дней. Оценка эффекта проводилась до начала (0-й день) и на 7-й, 14-й и 30-й дни терапии. У пациентов 2-й группы подтверждены установленные у больных 1-й группы особенности антидепрессивной активности и универсальности действия агомелатина на отдельные компоненты депрессии. В целом в этой группе степень редукции ССБ по HAMD к 30-му дню терапии достигала 78,9% (отчетливое значительное улучшение).

Как показано на рис. 2, в подгруппах с депрессией средней и тяжелой выраженности хороший и значительный эффект наблюдался в сумме у 100 и 92,8% пациентов соответственно, но при тяжелой депрессии хороший эффект отмечался несколько чаще (21,4% против 18,8% случаев), в свою очередь, значительное улучшение зарегистрировано в большем числе случаев в подгруппе с депрессией средней степени тяжести (в 81,2% против 71,4% случаев). В среднем во 2-й группе умеренное улучшение зафиксировано уже к 7-му дню лечения (22,6% редукции ССБ по HAMD-21), а к 14-му дню состояние больных уже достигало границы хорошего эффекта (48,8% редукции). При этом у пациентов как со средней, так и с тяжелой выраженностью депрессии показатели улучшения в дни оценки находились в одних и тех же диапазонах; однако в подгруппе с депрессией средней тяжести редукция ССБ по HAMD-21 оказалась несколько выше, чем в подгруппе с тяжелой депрессией, и на 30-й день лечения составляла 81,7 и 76,8% соответственно.

Анализ действия агомелатина на отдельные компоненты ангедонической депрессии показал, что уменьшение

симптомов тревоги и депрессивного аффекта на 30-й день лечения соответствовало значительному эффекту (редукция ССБ по HAMD-21 на 76,9 и 82,2% соответственно), причем умеренный эффект для обоих компонентов был достигнут уже на 7-й день лечения, а хороший — на 14-й день (рис. 3). Однако, несмотря на некоторое преобладание депрессивного настроения над тревожным (в 1,2 раза), у пациентов этой группы редукция тяжести депрессивного настроения в эти сроки лечения оказалась большей, чем симптомов тревоги. На 30-й день терапии в подгруппе с депрессией средней степени тяжести уменьшение симптомов депрессии в целом достигало 83,6%, а депрессивного настроения и тревоги было примерно одинаковым — на 84,4 и 82,6% соответственно. В подгруппе с тяжелой депрессией эти показатели были ниже, хотя также оценивались как значительный эффект: соответственно 76,0; 79,7 и 72,3% уменьшения расстройств, т. е. действие агомелатина на депрессивный аффект было более отчетливым, чем на аффект тревоги.

Динамика гедонических расстройств в структуре депрессивного синдрома имела следующие особенности. На всех этапах лечения степень снижения ССБ выраженности ангедонии по SHAPS и в числовом выражении, и по грациям терапевтического эффекта превышала таковую как депрессии в целом, так и отдельных ее компонентов (депрессивного настроения и тревоги). Значительный эффект в отношении ангедонических проявлений достигался уже на 14-й день лечения (уменьшение на 71%), а к 30-му дню наблюдалась редукция этих расстройств на 91,5%, что соответствовало значительному эффекту, близкому к состоянию выздоровления.

Столь же выраженный эффект агомелатина в отношении ангедонического компонента депрессии обнаружен при изучении динамики его влияния на отдельные сферы психической деятельности. Лишь в сфере интересов уменьшение ангедонии было несколько ниже, чем в остальных сферах. В сфере интересов значительный эффект проявлялся лишь к 30-му дню терапии и в процентном выражении значимо уступал показателям редукции ангедонии в других сферах психической деятельности (социальной активности, эмоциональной вовлеченности): 88,2% против 91,7–95,2% соответственно (рис. 4).

Анализ ослабления симптомов ангедонии показал, что при одинаковом режиме дозирования препарата результат лечения гедонических расстройств на 30-й день при де-

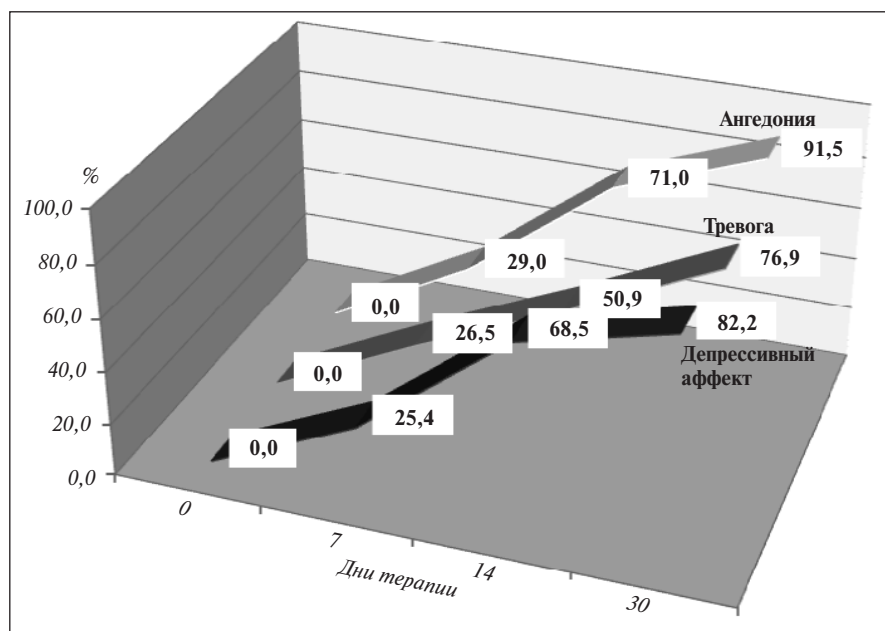


Рис. 3. Динамика депрессивного аффекта, тревоги, ангедонии при лечении вальдоксаном (редукция ССБ по HAMD-21 и SHAPS)



Рис. 4. Динамика ангедонии в целом и отдельных ее проявлений при лечении вальдоксаном (редукция ССБ по SHAPS)

прессии средней степени тяжести был несколько выше, чем при тяжелой депрессии (редукция ССБ на 93,0 и 89,9% соответственно). Глубина эффекта агомелатина была различной при ангедонических депрессиях разной степени тяжести. При тяжелой депрессии на 7-й день лечения проявлялся более отчетливый умеренный эффект (редукция расстройств на 37,6% против 20,9%), а к 14-му дню была достигнута лишь самая нижняя граница значительного эффекта (снижение ССБ по SHAPS на 69,1%). В то же время при депрессии средней степени тяжести на этом этапе редукция (на 72,8%) ангедонических симптомов уже более определенно соответствовала значительному улучшению. При оценке динамики уменьшения гедонических расстройств в

отдельных сферах психической деятельности не отмечено значимых различий терапевтического ответа на 30-й день лечения, в том числе в подгруппах с депрессией разной степени тяжести. Однако выявлена та же закономерность его формирования на разных этапах лечения, что и при ангедонии в общей группе больных: по всем сферам более отчетливый в процентном выражении умеренный эффект на 7-й день терапии и «отстающий» ответ по снижению ССБ по SHAPS на 14-й и 30-й дни при тяжелой депрессии по сравнению с умеренной.

В процессе курсового лечения установлена хорошая переносимость вальдоксана. На всех этапах терапии нежелательные (побочные) явления (НЯ) наблюдались у половины больных. По шкале UKU зафиксировано всего 24 наименования НЯ, из них 41,7% относились к психическим, 37,5% — к автономным, 29,8% — к «другим» НЯ, неврологических НЯ не наблюдалось. Значительная частота НЯ (41,3%) отмечена уже при исходной оценке (0-й день), но в последующем, к 7-му, а затем к 21-му и 30-му дням терапии, наблюдалось постепенное уменьшение числа всех НЯ и их тяжести по UKU до 1 балла (соответственно до 38,5 и 20,2%). Эти НЯ можно было рассматривать как результат предшествующего психического состояния и/или другой терапии. Особенно это касалось психических НЯ (нарушение концентрации внимания, утомляемость, расстройства сна, эмоциональная индифферентность, депрессия), которые были не только наиболее частыми при исходной оценке (41,6%), но и наиболее тяжелыми (в среднем до 2,4 балла по UKU при 3-балльной оценке).

Меньшую часть НЯ, впервые возникших или участвовавших к 7-му дню лечения по сравнению с исходным показателем, можно было связать с приемом вальдоксана. Это были единичные автономные признаки (нарушение аккомодации, гиперсаливация или сухость во рту), которые значительно уменьшились и были легко выраженными на протяжении всего срока лечения, даже при повышении суточной дозы препарата. Ни в одном случае НЯ не потребовали отмены терапии. Такой симптом, как запор (у 2 больных), обнаруживался со стабильной частотой и имел легкую степень выраженности (1 балл) с момента начала исследования, скорее всего, его правомерно было отнести к соматическим симптомам депрессии, а не к НЯ. У 2 пациенток, изначально страдавших ожирением II степени, с 7-го по 30-й день лечения, помимо других НЯ, наблюдалось увеличение массы тела (на 1–2 кг), что соответствовало 1 баллу по UKU. В ходе курсовой терапии агомелатином не обнаружено каких-либо соматических НЯ, артериальное давление, частота сердечных сокращений не претерпели изменений, биохимические показатели крови (общий билирубин, АСТ и АЛТ) с начала исследования и до 30-го дня лечения оставались в пределах нормы.

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают высокую антидепрессивную активность агомелатина при лечении эндогенных депрессий. Уже через 1 мес курсового лечения у пациентов наблюдалось значительное улучшение

(редукция ССБ депрессивных расстройств по HAMD-21 в среднем на 84,4%) с последующим относительно стабильным сохранением достигнутого эффекта и развитием ремиссии через 5–8 нед терапии. Уже на 2-й неделе лечения у пациентов зафиксирован хороший эффект (редукция ССБ по HAMD-21 на 50% и более), а к 4-й неделе — устойчивый значительный эффект.

Антидепрессивное действие вальдоксана включает сбалансированный тимолептический, стимулирующий, анксиолитический и антиангедонический эффект, который проявлялся отчетливым значительным улучшением уже к 3-й и 4-й неделям лечения и редукцией ССБ по HAMD-21 соответствующих депрессивных расстройств на 90,83; 84,91; 82,39 и 78,9% к концу исследования.

В имеющихся сообщениях, посвященных клиническому действию вальдоксана, неоднократно подчеркивались его высокая эффективность и раннее (с 14-го дня лечения) проявление антидепрессивного эффекта. Однако в этих работах речь шла о лечении амбулаторных пациентов с легкой и умеренной (средней) степенью тяжести депрессии [13], тогда как в наше исследование были включены стационарные больные не только с умеренной, но и с тяжелой депрессией (соответственно 58,9 и 41,1%), у которых получены высокие результаты терапии. Неоднозначными были и показатели эффективности вальдоксана к концу курсового лечения (8 нед): при умеренно выраженной депрессии редукция ССБ по HAMD составляла от 47,7% [10] до 81% [15], а при тяжелой депрессии вальдоксан в этих исследованиях не назначался. Обсуждая сбалансированный спектр действия этого препарата, авторы оценивали в основном отдельные составляющие его психотропной активности (ангедонию, тревогу, стимулирующее действие) [10, 12].

Полученные нами данные значительно расширяют существующие представления о спектре и характере антидепрессивного действия вальдоксана и позволяют сформулировать конкретные рекомендации для его назначения при разных типах депрессии.

Заключение. Благодаря универсальному спектру антидепрессивного действия вальдоксан можно использовать при разных психопатологических типах эндогенных депрессий: тоскливых (меланхолических), апатоадинамических и тревожных. Результаты нашего исследования показали, что лечение вальдоксаном предпочтительно при ангедонических эндогенных депрессиях; препарат оказывает отчетливое действие не только на тревожные, но и на гедонические расстройства, включая разные сферы психической деятельности (интересы, социальные контакты, эмоциональную вовлеченность и др.). Высокая эффективность и хорошая переносимость служат основанием для выбора данного препарата как антидепрессанта и позволяют сформулировать персонализированные показания для его назначения с учетом психопатологических особенностей самих депрессий и гедонических расстройств в их картине, при этом можно прогнозировать наилучшие темп и глубину терапевтического ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wong ML, Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nat Rev Drug Discov.* 2004 Feb;3(2):136-51.
2. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res.* 2009 Feb 28;165(3):201-14. doi: 10.1016/j.psychres.2007.11.020. Epub 2009 Feb 1.
3. Амон М, Буае ПТ, Моке Е. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2007;107(11):77-82. [Amon M, Buay PT, Moke E. Prospects in the study of pathogenesis and therapy of affective disorders: the role of melatonin and serotonin. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2007;107(11):77-82. (In Russ.)].
4. Racagni G, Riva MA, Popoli M. The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007 Oct;22 Suppl 2:S9-S14.
5. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V, et al. Melatonergic drugs in clinical practice. *Arzneimittelforschung.* 2008;58(1):1-10. doi: 10.1055/s-0031-1296459.
6. Guilleminault C. Efficacy of the new antidepressant agomelatine versus venlafaxine on subjective sleep of patients with major depressive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005; 15(Suppl 3):419.
7. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Jun;28(3):329-33. doi: 10.1097/JCP.0b013e318172b48c.
8. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007 Sep;22(5):283-91.
9. Hasler BP, Buysse DJ, Kupfer DJ, Germain A. Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: further evidence for circadian misalignment-seasonal depression. *Psychiatry Res.* 2010 Jun 30;178(1):205-7. doi: 10.1016/j.psychres.2010.04.027. Epub 2010 May 14.
10. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R, et al. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011 Jan-Mar;25(1):109-14.
11. Martinotti G, Sepede G, Gambi F, et al. Agomelatine Versus Venlafaxine XR in the Treatment of Anhedonia in Major Depressive Disorder. A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Aug;32(4):487-91. doi: 10.1097/JCP.0b013e31825d6c25.
12. Медведев ВЭ, Гушанская ЕВ, Израельян АЮ. Терапия депрессий с явлениями ангедонии (опыт применения вальдоксана). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2014;16(3):45-9. [Medvedev VE, Gushanskaya EV, Israelyan AYU. Therapy of depression with symptoms of anhedonia (experience of valdoxan). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina.* 2014;16(3):45-9. (In Russ.)].
13. Петрова НН. К вопросу о терапии депрессий у больных шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2014;16(2):25-8. [Petrova NN. On the treatment of depression in patients with schizophrenia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina.* 2014;16(2):25-8. (In Russ.)].
14. Сорокин СА. Эндогенные апатические депрессии (вопросы психопатологии, клиники и терапии). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2015. 24 с. [Sorokin SA. Endogenous apathetic depression (questions of psychopathology, clinics and therapy). Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2015. 24 p.]

Поступила 16.04.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана АО «Сервье». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.