Терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства: результаты обсервационного исследования эффективности и переносимости агомелатина

Петелин Д.С.¹, Нийноя И.В.¹, Сорокина О.В.¹, Трошина Д.В.¹, Воскресенская О.Н.¹, Волець Б.А.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Цель исследования — изучение эффективности, безопасности и переносимости агомелатина при смешанном тревожном и депрессивном расстройстве.

Пациенты и методы. Агомелатин был назначен 30 пациентам с диагнозом «смешанное тревожное и депрессивное расстройство» на срок 3 мес. Состояние пациентов оценивалось при помощи батареи психометрических методик (Шкала депрессии Гамильтона, Шкала тревоги Гамильтона, краткая форма опросника качества жизни SF-12v2).

Результаты и обсуждение. Было показано, что агомелатин эффективно редуцирует симптомы как депрессии, так и тревоги, начинает оказывать терапевтический эффект через 1 нед после начала приема, однако наилучший клинический эффект препарат демонстрирует при назначении на срок от 3 мес. Предикторами полной ремиссии на фоне терапии агомелатином в настоящей выборке были: наличие нарушений сна (ранней и средней, но не поздней инсомнии), большая выраженность соматизированной тревоги, наличие жалоб на снижение работоспособности и активности.

Заключение. Исследование показало, что агомелатин является эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом для лечения смешанного тревожного и депрессивного расстройства.

Ключевые слова: смешанное тревожное и депрессивное расстройство; агомелатин; антидепрессанты; депрессия; соматизированная тревога; когнитивная тревога; инсомния.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Петелин; petelinhome1@yandex.ru

Для ссылки: Петелин ДС, Нийноя ИВ, Сорокина ОВ и др. Терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства: результаты обсервационного исследования эффективности и переносимости агомелатина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):48–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-48-54

Treatment of mixed anxiety and depressive disorder: results from a observational study of the efficacy and tolerability of agomelatine

Petelin D.S.¹, Niinoya I.V.¹, Sorokina O.V.¹, Troshina D.V.¹, Voskresenskaya O.N.¹, Volel B.A.^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Mental Health Research Center, Moscow

¹2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia; ²34, Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia

Objective: to study the efficacy, safety and tolerability of agomelatine in mixed anxiety and depressive disorder.

Patients and methods. Agomelatine was administered to 30 patients diagnosed with mixed anxiety and depressive disorder for 3 months. The patients' condition was assessed using a battery of psychometric methods — the Hamilton Depression Scale, the Hamilton Anxiety Scale, and a short form of the SF-12v2 quality of life questionnaire.

Results and discussion. It was shown that agomelatine effectively reduces both symptoms of depression and anxiety, begins to have a therapeutic effect a week after the start of administration, however, the drug shows the best clinical effect when administered for a period of three months or more. The predictors of complete remission on agomelatine therapy in this sample were: the presence of sleep disorders (early and medium, but not late insomnia), a greater severity of somatized anxiety, the presence of complaints of decreased workplace performance and activity.

Conclusion. Our study has shown that agomelatine is an effective, safe and well-tolerated drug in the treatment of mixed anxiety and depressive disorder.

Keywords: mixed anxiety and depressive disorder; agomelatine; antidepressants; depression; somatized anxiety; cognitive anxiety; insomnia.

Contact: Dmitry Sergeevich Petelin; petelinhome1@yandex.ru

For reference: 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, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):48–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-48-54

В настоящее время акцент в области исследований, выполненных в парадигме доказательной медицины, смещен на случаи клинически очерченной психической патологии, в то время как проблема доказательной терапии сочетанных субсиндромальных расстройств остается разработанной недостаточно. В связи с этим при лечении пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством (СТДР) практикующие врачи оказываются вынуждены принимать решение по аналогии, экстраполируя результаты исследований, выполненных на выборках пациентов с другой нозологией. В доступной литературе удалось выявить лишь одно контролируемое исследование, посвященное психофармакотерапии данного расстройства [1].

Такой подход становится проблематичным в связи с высокой распространенностью СТДР. Так, в США одновременно СТДР страдает до 0,6% всего населения [2], а на территории Российской Федерации данный диагноз устанавливается пациентам с жалобами на тревогу чаще всех других — более чем в 40% случаев [3, 4]. Особенно значимой проблема СТДР становится в условиях общемедицинской и неврологической сети, где накапливаются подобные пациенты [5, 6]. При этом пациенты в общемедицинской сети нуждаются в терапии целого ряда дополнительных симптомов, которые могут быть связаны как с психической, так и с соматоневрологической патологией, выступая в ряде случаев в качестве «маски» психической патологии (боль, инсомния, головокружение, когнитивные нарушения, астения, апатия и т. д.) [7, 8].

Одним из наиболее перспективных препаратов для терапии описанных выше пациентов является агомелатин. Эффективность и безопасность данного препарата у пациентов общемедицинского и неврологического профиля с депрессиями (в том числе тревожными), так же как и при СТДР, была убедительно показана в целом ряде исследований [9–15].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности терапии агомелатином у пациентов со СТДР в клинической практике.

Пациенты и методы. Набор пациентов осуществлялся в психотерапевтическом отделении Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Запланированная выборка включает 30 пациентов. Всем пациентам агомелатин назначается в дозе 25–50 мг однократно вечером.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ (протокол № 05-21).

Критерии включения в программу:

- 1) возраст 18–75 лет;
- 2) диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: «смешанное тревожно-депрессивное расстройство (F41.2)»;
- 3) применение адекватных медицинских средств контрацепции;
- 4) наличие лабораторных анализов (аспартатамино-трансфераза, аланинаминотрансфераза), выполненных в течение 1 мес до включения в программу;
- 5) письменное информированное согласие пациента.

Критерии не включения:

1. Суицидальный риск (≥ 2 баллов по пункту 3 шкалы Гамильтона);
- 2) психотические симптомы;
- 3) тяжелая психическая, соматическая или неврологическая патология, препятствующая клинико-психометрическому обследованию пациентов;
- 4) одновременное применение сильных ингибиторов цитохрома CYP1A2 и любых психотропных препаратов.

Длительность периода наблюдения в исследовании составила 3 мес (84 дня); за это время пациентами было совершено шесть визитов (1, 7, 14, 28, 56, 84-й день).

Для оценки выраженности СТДР использовались шкалы Гамильтона для депрессии (HAM-D) и тревоги (HAM-A). Качество жизни оценивали при помощи краткого опросника SF-12v2.

Пациенты начинали исследование, имея на руках результаты общего и биохимического анализа крови. На 84-й день выполнялся повторный общий и биохимический анализ крови.

С учетом наличия в клинической картине как тревожной, так и депрессивной симптоматики ведущее значение при оценке эффективности терапии отводилось достижению ремиссии как по HAM-D, так и по HAM-A. Такие пациенты (HAM-D < 7 , HAM-A < 8) в дальнейшем обозначались как полные ремиттеры, и именно такой исход выступал в качестве зависимой переменной при поиске предикторов¹.

Для корректной оценки эффективности терапии агомелатином в исследование не включались пациенты, проходящие психотерапию или получающие рекомендации по коррекции образа жизни, гигиены сна и т. д.

В исследование было включено 34 пациента, завершили исследование 30 пациентов (88%). Из четырех выбывших пациентов двое сменили место жительства, еще с двумя был потерян контакт.

В выборке отмечалось накопление лиц женского пола — 21 наблюдение (70%). Средний возраст пациентов составил $40,27 \pm 16,2$ года. Также отмечалось накопление лиц с высшим образованием — 17 (57%) наблюдений, значительная часть пациентов работали ($n=19$; 63%). Большая часть пациентов ($n=22$; 73%) состояли в браке на момент включения в исследование.

У 24 (80%) пациентов на момент включения в исследование было выявлено по меньшей мере одно хроническое заболевание. Самым частым диагнозом была гипертоническая болезнь ($n=12$; 40%), у 9 (30%) пациентов отмечался тот или иной хронический болевой синдром, за ними следовали ишемическая болезнь сердца ($n=7$; 23%) и бронхиальная астма ($n=5$; 17%). Также три пациента (10%) страдали от сахарного диабета 2-го типа; в одном наблюдении была зарегистрирована хроническая болезнь почек. Еще у 4 (13%) пациентов отмечались неврологические заболевания: болезнь Паркинсона ($n=2$), фокальная мышечная дистония ($n=1$) и эссенциальный тремор ($n=1$).

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы SPSS Statistics v25. Оценка нормальности рас-

¹Акцент на ремиссии в противовес ответу на терапию отражает современные тенденции в психофармакологии [16].

пределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Статистический материал представлен средними значениями, стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Значимость клинической динамики в процессе терапии оценивали при помощи Т-теста для связанных выборок. Корреляции между результатами опросников оценивались при помощи критерия Спирмена. Установление предикторов эффективности терапии осуществлялось путем логистической регрессии с 95% доверительным интервалом. Уровень значимости в исследовании составлял $p < 0,05$.

Результаты. Общая тяжесть депрессивной симптоматики на момент включения в исследование составила $18,57 \pm 3,8$ балла по HAM-D (депрессия умеренной тяжести). Тяжесть тревожной симптоматики составила на момент включения в исследование $22,4 \pm 5,8$ балла по HAM-A (тревога умеренной выраженности). Соматический и когнитивный компоненты тревоги были сопоставимы — $10,97 \pm 6,6$ и $11,47 \pm 7,2$ соответственно. Общие значения тревоги и депрессии не обнаруживали значимой корреляции ($p = 0,183$). Физический компонент качества жизни по шкале SF-12v2 составил $38,2 \pm 7,3$, а психический — $34,8 \pm 5,6$ (посредственное качество жизни).

При анализе динамики показателей HAM-D (рис. 1) было установлено наличие быстрого антидепрессивного

Рис. 1. Динамика депрессивной симптоматики по шкале HAM-D в процессе лечения. $*p < 0,05$

Fig. 1. Dynamics of depressive symptoms assessed by HAM-D scale during treatment. $*p < 0,05$

Рис. 2. Динамика нарушений сна по шкале HAM-D (вопросы № 4–6). $*p < 0,05$

Fig. 2. Dynamics of sleep disturbances assessed by HAM-D (questions № 4–6). $*p < 0,05$

действия — спустя неделю терапии произошло статистически значимое снижение среднего балла ($18,57$ против 16 ; $p < 0,05$). При этом улучшение происходило в отношении не только сна (рис. 2), но и других симптомов, таких как работоспособность и активность, а также соматическая тревога и общесоматические симптомы.

В дальнейшем наблюдалось снижение баллов по HAM-D (во время каждого визита регистрировалось статистически значимое изменение по сравнению с предыдущим визитом; $p < 0,05$). На момент завершения исследования среднее значение по выборке составляло $6,37 \pm 2,9$ балла (нет депрессии): всего снижение по HAM-D в исследовании составило 12 баллов. К концу 2-й недели у большинства пациентов антидепрессивный эффект становился развернутым, отмечалось влияние препарата на большую часть депрессивных симптомов: подавленность, тоску, пессимистическое восприятие себя и окружающих и т. д. В дальнейшем антидепрессивный эффект продолжал усиливаться, при этом значимая динамика состояния между визитами не только регистрировалась реитерами, но и отмечалась самими пациентами в беседе. Кроме того, в исследовании было подтверждено наличие у агомелатина умеренного анальгетического действия². Влияние агомелатина на болевую симптоматику развивалось медленнее, чем общее антидепрессивное, однако к концу 1-го месяца терапии многие пациенты сообщали о снижении выраженности головной боли, боли в спине, а также мышечной боли.

При изолированном анализе вопросов HAM-D, касающихся нарушений сна, был выявлен еще более быстрый ответ (рис. 2). В течение 1-й недели лечения отмечалось уменьшение выраженности нарушений сна почти вдвое. К концу 2-й недели выраженность нарушений сна продолжала уменьшаться и была статистически значимо ниже, чем к концу 1-й недели, после чего произошла стабилизация — лишь показатели конца 3-го месяца были статистически значимо ниже, чем показатели 14-го дня лечения. Общее снижение выраженности нарушений сна составило 1,6 балла. При этом влияние агомелатина на различные проявления инсомнии было неоднородным. Значительно лучше отвечали на терапию пациенты с преобладанием ранней и средней инсомнии, по сравнению с поздней инсомнией.

Тревога по HAM-A уже с 1-й недели стала значимо ниже, а при каждом из последующих визитов статистически значимое улучшение продолжалось (рис. 3). Общая динамика баллов за 3 мес составила 16,4. При этом пациенты с соматизированной тревогой быстрее отвечали на терапию, и уже на 1-й неделе отмечалась статистически значимая редукция симптомов. В первую очередь пациенты сообщали об уменьшении таких симптомов, как дискомфорт в грудной клетке, одышка, потливость, чувство напряжения в мышцах, их болезненность. Однако проявления соматизированной тревоги в области желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, запоры, поносы, абдоминальная боль) практически не менялись.

В дальнейшем уменьшение симптомов продолжалось, фактически завершаясь к концу 2-го месяца, а при сравне-

²Алгическая симптоматика не оценивается в HAM-D как отдельная подшкала, однако входит в вопрос № 13 (общесоматические симптомы).

нии результатов 2-го и 3-го месяца статистически значимых различий выявлено не было.

Когнитивный компонент тревоги был единственным из анализируемых показателей, который не изменился статистически значимо в 1-ю неделю лечения. Лишь со 2-й недели пациенты сообщали об уменьшении таких жалоб, как чувство внутреннего напряжения, нервозность, трудности концентрации внимания, озабоченность будущим.

За время лечения была отмечена существенная положительная динамика как физического, так и психического компонента качества жизни по шкале SF-12v2. На момент окончания исследования показатель физического компонента составил $53,4 \pm 8,7$ балла (хорошее качество жизни), а психического — $64,5 \pm 5,2$ балла (очень хорошее качество жизни). Динамика баллов за 3 мес, таким образом, составила 15 и 29 баллов соответственно.

Помимо динамики средних значений, в настоящем исследовании оценивалось также абсолютное число респондеров и ремиттеров (рис. 4).

Терапевтический ответ хотя бы по одной из шкал был зарегистрирован у 90% включенных в исследование пациентов, в то время как у 63% была констатирована полная ремиссия по обоим шкалам.

В дальнейшем был проведен логистический регрессионный анализ с использованием полной ремиссии по обоим шкалам в качестве зависимой переменной (см. таблицу).

Нарушения сна и соматизированная тревога выступали в качестве значимого предиктора наступления полной ремиссии.

При рассмотрении симптомов, рассматриваемых в шкале HAM-D, было установлено, что предикторами полной ремиссии выступают ранняя и средняя, но не поздняя инсомния, снижение работоспособности и активности, соматическая тревога и общесоматические симптомы. Желудочно-кишечная симптоматика в свою очередь выступала в качестве единственного в HAM-D предиктора отсутствия полной ремиссии.

Регрессионный анализ вопросов шкалы HAM-A дал сходные результаты: предикторами развития полной ремиссии были инсомния, соматические мышечные и соматические сенсорные, а также вегетативные жалобы. Желудочно-кишечные симптомы вновь выступали в качестве единственного предиктора ненаступления полной ремиссии.

В настоящем исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость агомелатина. Лишь восемь пациентов жаловались на чувство тошноты и абдоминальный дискомфорт, серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. Не было также выявлено значимого изменения результатов общего и биохимического анализа крови к концу 3-го месяца. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано обострений хронических заболеваний.

Обсуждение. Настоящее исследование продолжает серию клинических работ, в которых оценивается эффективность агомелатина при лечении СТДР.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание сходство изначальной тяжести состояния пациентов с ранее полученными данными [1].

Важным отличием нашего исследования от ранее проведенных является длительность 3 мес. Благодаря

большей длительности терапии в итоге была зарегистрирована более значимая динамика как депрессии, так и тревоги. В настоящее время не разработаны рекомендации по оптимальной длительности СТДР, однако выявленные в нашем исследовании различия между значениями тревоги и депрессии к концу 2-го и 3-го месяца указывают на то, что длительность лечения должна составлять по меньшей мере 3 мес.

Также в нашем исследовании нашли подтверждение ранее полученные данные о высокой скорости наступления клинического эффекта на фоне приема агомелатина [17]. Уже спустя 1 нед от начала приема была зарегистрирована статистически значимая динамика результатов по шкалам HAM-D и HAM-A, а также нормализация сна. По-видимому, высокая скорость ответа на терапию связана с механизмом действия агомелатина (синергические эффекты в отношении рецепторов мелатонина и серотонина в отсутствие влияния на обратный захват моноаминов).

Выявленные при помощи логистической регрессии предикторы полной ремиссии позволяют реконструировать «профиль» пациента, который с наибольшей вероятностью ответит на терапию агомелатином. Так, было показано, что на терапию агомелатином с большей вероятностью

Рис. 3. Динамика тревожной симптоматики по шкале HAM-A в процессе лечения. * $p < 0,05$

Fig. 3. Dynamics of anxiety symptoms assessed by HAM-A during treatment. * $p < 0,05$

Рис. 4. Доля респондеров и ремиттеров на 84-й день, %

Fig. 4. Proportion of responders and remitters on day 84, %

Предикторы полной ремиссии у пациентов с СТДР
Predictors of complete remission in patients
with mixed anxiety and depressive disorder

Общие переменные	
Возраст	$\beta=0,987$; $p=0,583$; 95% ДИ 0,941–1,035
Общая тяжесть депрессии по НАМ-D	$\beta=1,045$; $p=0,666$; 95% ДИ 0,856–1,276
Нарушения сна (сумма вопросов № 4–6 НАМ-D)	$\beta=2,640$; $p=0,013$; 95% ДИ 1,227–5,678
Общая тяжесть тревоги по НАМ-A	$\beta=0,836$; $p=0,074$; 95% ДИ 0,687–1,018
Когнитивный компонент тревоги	$\beta=0,470$; $p=0,137$; 95% ДИ 0,465–1,022
Соматический компонент тревоги	$\beta=1,473$; $p=0,014$; 95% ДИ 1,082–2,004
НАМ-D	
Депрессивное настроение	$\beta=0,876$; $p=0,432$; 95% ДИ 0,749–1,995
Чувство вины	$\beta=0,765$; $p=0,745$; 95% ДИ 0,678–1,558
Суицидальные намерения	$\beta=1,005$; $p=0,664$; 95% ДИ 0,941–1,035
Ранняя бессонница	$\beta=2,033$; $p=0,011$; 95% ДИ 1,456–3,256
Средняя бессонница	$\beta=1,567$; $p=0,028$; 95% ДИ 1,234–1,867
Поздняя бессонница	$\beta=1,112$; $p=0,089$; 95% ДИ 0,978–1,315
Работоспособность и активность	$\beta=1,342$; $p=0,045$; 95% ДИ 1,032–1,587
Заторможенность	$\beta=0,765$; $p=0,076$; 95% ДИ 0,587–1,035
Ажитация	$\beta=0,845$; $p=0,098$; 95% ДИ 0,678–1,076
Психическая тревога	$\beta=0,571$; $p=0,235$; 95% ДИ 0,401–1,122
Соматическая тревога	$\beta=1,118$; $p=0,032$; 95% ДИ 1,056–1,476
<i>Желудочно-кишечные соматические симптомы</i>	<i>$\beta=0,835$; $p=0,032$; 95% ДИ 0,675–0,954</i>
Общие соматические симптомы	$\beta=1,165$; $p=0,026$; 95% ДИ 1,089–1,312
Генитальные симптомы	$\beta=0,917$; $p=0,154$; 95% ДИ 0,798–1,213
Ипохондрия	$\beta=1,127$; $p=0,114$; 95% ДИ 1,022–1,211
Потеря массы тела	$\beta=0,765$; $p=0,076$; 95% ДИ 0,587–1,035
НАМ-A	
Тревожное настроение	$\beta=1,213$; $p=0,089$; 95% ДИ 0,876–1,315
Напряжение	$\beta=1,098$; $p=0,117$; 95% ДИ 0,958–1,197
Страхи	$\beta=0,743$; $p=0,079$; 95% ДИ 0,534–1,098
Инсомния	$\beta=1,409$; $p=0,032$; 95% ДИ 1,1187–1,732
Интеллектуальные нарушения	$\beta=0,987$; $p=0,365$; 95% ДИ 0,754–1,287
Депрессивное настроение	$\beta=1,211$; $p=0,115$; 95% ДИ 0,876–1,417
Соматические жалобы (мышечные)	$\beta=1,276$; $p=0,021$; 95% ДИ 1,114–1,315
Соматические жалобы (сенсорные)	$\beta=1,112$; $p=0,047$; 95% ДИ 1,043–1,215
Сердечно-сосудистые симптомы	$\beta=0,889$; $p=0,615$; 95% ДИ 0,689–1,112
Респираторные симптомы	$\beta=0,761$; $p=0,082$; 95% ДИ 0,589–1,036
<i>Желудочно-кишечные симптомы</i>	<i>$\beta=0,717$; $p=0,039$; 95% ДИ 0,515–0,809</i>
Мочеполовые симптомы	$\beta=0,932$; $p=0,297$; 95% ДИ 0,783–1,243
Вегетативные симптомы	$\beta=1,087$; $p=0,048$; 95% ДИ 1,011–1,098
Поведение при беседе	$\beta=1,432$; $p=0,087$; 95% ДИ 0,958–1,332

Примечание. ДИ – доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены предикторы полной ремиссии, курсивом – предикторы недостижения полной ремиссии.

стью отвечают пациенты с большей выраженностью соматизированной тревоги. Данный результат хорошо согласуется с имеющимися в доступной литературе данными об эффективности агомелатина при тревожных расстройствах [18].

Помимо этого предиктором полной ремиссии были нарушения активности и трудоспособности по шкале НАМ-D. Подобная статистическая находка убедительно свидетельствует в пользу наличия у препарата активирующего и противоастенического действия, связанного с блокадой 5-НТ_{2C}-рецепторов, ингибирующих высвобождение норадреналина и дофамина [19].

Еще одним значимым предиктором ремиссии было наличие нарушений сна. Данный результат напрямую связан с наличием у агомелатина мелатонинергической активности, за счет которой достигаются нормализация циркадных ритмов и улучшение сна в отсутствие собственно седативного действия. При дифференцированном рассмотрении различных типов нарушений сна по шкале Гамильтона было установлено, что только поздняя инсомния не является предиктором ремиссии. Наиболее вероятно, это связано с тем, что сама по себе поздняя инсомния является признаком более тяжелого депрессивного состояния, хуже отвечающего на антидепрессивную терапию.

Единственным отрицательным предиктором, полученным в настоящем исследовании, оказались желудочно-кишечные симптомы (отсутствие аппетита, похудание, тошнота). Данный результат хорошо объясним отсутствием тропизма агомелатина к желудочно-кишечному тракту [19].

Также важным результатом является наличие у агомелатина противоболевой активности. Несмотря на то что ни в НАМ-D, ни в НАМ-A нет отдельного вопроса, посвященного болевой симптоматике, пункты шкал с наибольшей загрузкой в отношении боли (общесоматические симптомы в НАМ-D и мышечные соматические жалобы в НАМ-A), с одной стороны, обнаруживали быструю динамику в процессе лечения, а с другой – выступали в качестве достоверных предикторов полной ремиссии. Наличие противоболевой

активности у агомелатина было показано при некоторых формах болевых синдромов (в первую очередь, при мигрени [20]), что, вероятно, связано с синергическим действием в отношении мелатониновых и серотониновых рецепторов (5-НТ_{2C}) [8].

Последним важным результатом являются данные о повышении качества жизни по шкале SF-12v2 после курса лечения агомелатином. При этом динамика была показана в отношении как психического, так и физического компонента.

Заключение. Агомелатин демонстрирует высокую эффективность при СТДР. Преимуществом препарата является быстрое начало действия, особенно выраженное в отношении нарушений сна и соматизированной тревоги, однако для полноценного клинического эффекта необходимо лечение в течение как минимум 3 мес. Агомелатин предпочтительно назначать пациентам, в клинической картине которых преобладают нарушения сна, соматизированная тревога, утомляемость, снижение активности и алгическая симптоматика.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khoonsari H, Oghazian MB, Kargar M, et al. Comparing the Efficacy of 8 Weeks Treatment of Cipram® and its Generic Citalopram in Patients with Mixed Anxiety-Depressive Disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2015;9(2):e230. doi: 10.17795/ijpbs230
2. Spijker J, Batelaan N, de Graaf R, Cuijpers PJ. Who is MADD? Mixed anxiety depressive disorder in the general population. *Affect Disord.* 2010;121(1-2):180. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.008
3. Забылина НА. Вопросы диагностики смешанного тревожного и депрессивного расстройства. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2008;(4):3.
[Zabylina NA. Diagnostic issues of mixed anxiety and depressive disorder. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2008;(4):3 (In Russ.)].
4. Незнанов НГ, Мартынихин ИА, Мосолов СН. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации. *Дневник психиатра (психиатрическая газета).* 2017;(1):18-9.
[Neznanov NG, Martynihin IA, Mosolov SN. Diagnosis and treatment of anxiety disorders in Russian Federation. *Dnevnik psikhiatra (psikhiatricheskaya gazeta).* 2017;(1):18-9 (In Russ.)].
5. Сыркин АЛ, Смулевич АБ, Сыркина ЕА и др. Психосоматические синдромы у больных хронической ишемической болезнью сердца и их влияние на ее течение. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(5):395-401.
[Syarkin AL, Smulevich AB, Syrkina EA, et al. Psychosomatic syndromes in IHD and their influence on the course of the disease. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2019;12(5):395-401 (In Russ.)].
6. Романов ДВ, Петелин ДС, Волець БА. Депрессии в неврологической практике. *Медицинский Совет.* 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45
[Romanov DV, Petelin DS, Volel BA. Depression in neurological practice. *Meditsinskiy sovet.* 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 (In Russ.)].
7. Волець БА. Вальдоксан (агомелатин): инновационный механизм действия. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2008;(3):35-9.
[Volel BA. Valdoxan (agomelatine) – innovative mode of action. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2008;(3):35-9 (In Russ.)].
8. Романов ДВ, Волець БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110
[Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 (In Russ.)].
9. Смулевич АБ, Андрищенко АВ, Бражникова АЮ и др. Эффективность и безопасность применения Вальдоксана (агомелатина) при лечении депрессий в междисциплинарных отделениях общемедицинской сети (наблюдательная программа ФОРУМ). *Психические расстройства в общей медицине.* 2014;(2):24-40.
[Smulevich AB, Andryushchenko AV, Brazhnikova AY, et al. The efficacy and safety of Valdoxan (agomelatine) in the treatment of depression in interdisciplinary departments of the general medical network (observational program FORUM). *Psikhicheskie rasstrojstva v obshhej meditsine.* 2014;(2):24-40 (In Russ.)].
10. Волець БА. Безопасность и эффективность применения Вальдоксана для лечения тревожно-депрессивных расстройств в клинической практике (по результатам протокола ОКТАВА). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2015;17(2):9-14.
[Volel BA. Safety and efficacy of agomelatine in the treatment of anxiety and depressive disorders in clinical practice (based on OCTAVA protocol). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2015;17(2):9-14 (In Russ.)].
11. Аведисова АС, Захарова КВ, Марачев МП. Результаты обсервационной программы ДЖАЗ: «Эффективность препарата агомелатин (вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства». *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2013;15(6):14-22.
[Avedisova AS, Zaharova KV, Marachev 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». *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2013;15(6):14-22 (In Russ.)].
12. Смулевич АБ, Иванов СВ. Депрессия и биологические ритмы: анкетное исследование ЦИРКАДИАН-I. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2008;(6):4-8.
[Smulevich AB, Ivanov SV. Depression and biological rhythms: questionnaire study CYRCADIAN-I. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2008;(6):4-8 (In Russ.)].
13. Воробьева ОВ. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(9):47.
[Vorobyeva OV. Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study «Resonance». *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2012;112(9):47 (In Russ.)].
14. Яхно НН, Вознесенская ТГ. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского мультицентрового исследования «Камертон»). *Неврологический журнал.* 2012;17(1):43-9.
[Yahno NN, Voznesenskaya TG. Efficacy and tolerability of agomelatine in treatment of mild and moderate depression in neurology (results of Russian multicenter study «Kamerton»). *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2012;17(1):43-9 (In Russ.)].
15. Артемов АН, Василенко ИВ, Триф ЮВ и др. Опыт применения Вальдоксана при лечении тревожно-депрессивных расстройств у постинсультных больных в раннем восстановительном периоде. *Психические расстройства в общей медицине.* 2011;(1):42-5.
[Artemov AN, Vasilenko IV, Trif YuV, et al. Experience of using Valdoxan in the treatment of anxiety-depressive disorders in post-stroke patients in the early recovery period. *Psikhicheskie rasstrojstva v obshhej meitsine.* 2011;(1):42-5 (In Russ.)].

16. De Zwart PL, Jeronimus BF, de Jonge P. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;28(5):544-62. doi: 10.1017/S2045796018000227

17. Lam RW. The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. *J Psychopharmacol.* 2010;24(2):27-30. doi: 10.1177/1359786810372979

18. Wang SM, Woo YS, Kim NY, et al. Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020;18(3):423-33. doi: 10.9758/cpn.2020.18.3.423

19. Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrè P, et al. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol.* 2014;171(15):3604-19. doi: 10.1111/bph.12720

20. Табеева ГР, Сергеев АВ, Громова СА. Возможности профилактической терапии

мигрени агонистом MT1- и MT2-рецепторов и антагонистом 5-HT_{2c}-рецепторов – агомелатином (вальдоксан). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(9):32-6.

[Tabeeva GR, Sergeev AV, Gromova SA, Possibilities of preventive treatment of migraine with the MT1- and MT2 agonist and 5-HT_{2c}-receptor antagonist agomelatin (valdoxan). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(9):32-6 (In Russ.)]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.08.2021/28.09.2021/13.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by «Servier». The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>

Нийноя И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3088-4321>

Сорокина О.В. <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>

Трошина Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-5046-6699>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Волель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>