

# Опыт терапии агомелатином непсихотической депрессии с единичным и рекуррентным типом течения

Иванова Л.А., Ковалева А.В., Ситникова Н.О.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск  
Россия, 664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100

Терапия депрессии является актуальной проблемой в психиатрии. Агомелатин по показателям антидепрессивной эффективности (частота ответа и ремиссии) не уступает другим современным препаратам и характеризуется наилучшей переносимостью.

**Цель** исследования – определение эффективности и безопасности агомелатина при лечении непсихотической депрессии с единичным и рекуррентным типом течения.

**Материал и методы.** Изучены пациенты ( $n=37$ ) с актуальным депрессивным эпизодом (ДЭ; F32 по МКБ-10), средний возраст –  $41,2 \pm 2,07$  года. В исследовании были использованы клинико-психопатологический, психометрический (Госпитальная шкала депрессии Гамильтона – HAMD-17; Шкала самооценки уровня тревожности Spielberger–Ханина, Шкала тревоги Шихана, Шкала общего клинического впечатления – CGI-I) методы. Единичный ДЭ диагностирован у 62,2% пациентов, рекуррентное депрессивное расстройство – у 37,8%. Стресспровоцированное начало актуального ДЭ выявлено 56,8% случаев, аутохтонное – в 43,2%.

**Результаты.** К респондерам отнесены 94,6% пациентов, в том числе 68,6% – с формированием ремиссии. Статистически значимое снижение баллов по шкале HAMD-17 отмечено в группе ремиссии с 7-го дня терапии агомелатином ( $p<0,05$ ), в группе респондеров – с 14-го дня ( $p<0,05$ ). По шкале Шихана статистически значимое снижение баллов отмечено в конце 1-й недели терапии ( $p<0,05$ ), по шкале Spielberger–Ханина – на 2-й неделе ( $p<0,05$ ) у всех пациентов. По шкале CGI-I в конце терапии состояние улучшилось у 57,1% пациентов, значительно улучшилось – у 42,9%.

Среди клинических предикторов терапевтического ответа у пациентов с ремиссией выделены значимо большая частота единичного ДЭ ( $p<0,02$ ), умеренной степени тяжести актуальной депрессии ( $p<0,02$ ), среди вегетативных расстройств – головокружения ( $p<0,01$ ), значимо меньшая представленность тоскливого типа депрессии ( $p<0,05$ ), симптома мрачного и пессимистического видения будущего ( $p<0,05$ ), нарушений сна ( $p<0,04$ ), фактора личностной значимости в виде угрозы у пациентов со стресспровоцированным началом актуального ДЭ ( $p<0,05$ ).

Нежелательные явления возникли на 1-й неделе терапии агомелатином в 14,3% случаев (тошнота – 8,6%, головная боль и головокружение – по 2,9%), они были легко выраженными и не потребовали отмены препарата. Из исследования выбыли два пациента, принимающих агомелатин в дозе 50 мг: в первом наблюдении сохранялись социальная фобия, повышенная утомляемость, двигательная заторможенность, стойкая средняя инсомния; в другом – выраженный сенестоалгический синдром церебральной локализации.

**Заключение.** Отмечены высокая эффективность и хорошая переносимость терапии агомелатином при непсихотической депрессии.

**Ключевые слова:** депрессия; тревога; агомелатин; терапевтический эффект; показания к назначению.

**Контакты:** Людмила Александровна Иванова; [ivanova.l@bk.ru](mailto:ivanova.l@bk.ru)

**Для ссылки:** Иванова ЛА, Ковалева АВ, Ситникова НО. Опыт терапии агомелатином непсихотической депрессии с единичным и рекуррентным типом течения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):24–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-24-30

## Experience with agomelatine therapy for non-psychotic depression with a single and recurrent course

Ivanova L.A., Kovaleva A.V., Sitnikova N.O.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk  
100, Yubileiniy, Irkutsk 664079, Russia

Therapy of depression is a current problem in psychiatry. Agomelatine is not inferior to other modern drugs in terms of antidepressant efficacy (response and remission rates) and is characterized by the best tolerability.

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of agomelatine in the treatment of nonpsychotic depression with a single and recurrent course.

**Material and methods.** Patients ( $n=37$ ) with a current depressive episode (DE; F32 according to ICD-10), mean age  $41.2 \pm 2.07$  years, were studied. Clinical psychopathological and psychometric methods were used in the study (Hamilton Hospital Depression Scale – HAMD-17; Spielberger–Khanin Anxiety Self-Assessment Scale, Sheehan Anxiety Scale, Clinical Global Impression Scale – CGI-I). A single DE was diagnosed in 62.2% of patients, and recurrent depressive disorder in 37.8%. Stress-related onset of current DE was found in 56.8% of cases, autochthonous in 43.2%.

**Results.** 94.6% of patients were responders, including 68.6% who went into remission. A statistically significant decrease in scores on the HAMD-17 scale was noted in the remission group from the 7<sup>th</sup> day of agomelatine therapy ( $p < 0.05$ ), in the responder group – from the 14<sup>th</sup> day of therapy ( $p < 0.05$ ). According to the Sheehan scale, a statistically significant decrease in scores was noted at the end of the first week of therapy ( $p < 0.05$ ), according to the Spielberger–Khanin scale – in the second week ( $p < 0.05$ ) in all patients. According to the CGI-I scale, the condition at the end of therapy improved in 57.1% of patients, significantly in 42.9%. Clinical predictors of therapeutic response in patients with remission included significantly higher frequency of a single DE ( $p < 0.02$ ), moderate severity of current depression ( $p < 0.02$ ), dizziness among autonomic disorders ( $p < 0.01$ ), a significantly lower representation of the melancholic type of depression ( $p < 0.05$ ), a symptom of a gloomy and pessimistic vision of the future ( $p < 0.05$ ), sleep disturbances ( $p < 0.04$ ), a factor of personal significance in the form of a threat in patients with stress-provoked onset of the current DE ( $p < 0.05$ ).

Adverse events occurred in the first week of treatment with agomelatine in 14.3% of cases (nausea – 8.6%, headache and dizziness – 2.9% each), they were mild and did not require discontinuation of the drug. Two patients taking agomelatine at a dose of 50 mg discontinued the study: in one case persisted social phobia, increased fatigue, motor retardation, and persistent modern insomnia; in the other case – a pronounced senestalgic syndrome with cerebral localization.

**Conclusion.** Agomelatine therapy has been shown to be highly effective and well tolerated in nonpsychotic depression.

**Keywords:** depression; anxiety; agomelatine; therapeutic effect; indications for use

**Contact:** Lyudmila Alexandrovna Ivanova; [ivanova.l@bk.ru](mailto:ivanova.l@bk.ru)

**For reference:** Ivanova LA, Kovaleva AV, Sitnikova NO. Experience with agomelatine therapy for non-psychotic depression with a single and recurrent course. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):24–30.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2023-4-24-30

Терапия депрессии является актуальной проблемой в психиатрии в связи с распространенностью и высокой частотой рецидивов депрессивных расстройств. К современным теориям формирования депрессии относится хронобиологическая с концепцией десинхронизации биологических ритмов у больных. Синхронизации циркадных ритмов, в том числе цикла сон–бодрствование, способствует гормон мелатонин [1].

Основой механизма антидепрессивного действия препарата агомелатин является стимуляция МТ1- и МТ2-рецепторов с дополнительным антагонизмом в отношении 5-НТ2с-рецепторов [2, 3]. Агомелатин по показателям антидепрессивной эффективности (частота ответа и ремиссии) не уступает другим современным антидепрессантам, но характеризуется наилучшей переносимостью, оказывает выраженный анксиолитический и антиангедонический эффект [4, 5].

Подтверждена высокая антидепрессивная активность агомелатина у пациентов с эндогенными депрессиями умеренной и тяжелой степени [6]. Антидепрессивный эффект включал значительное улучшение состояния к 3-й и 4-й неделе терапии и редукцией среднего балла по Госпитальной шкале депрессии Гамильтона (The Hamilton Depression Rating Scale; HAMD-21) на 78,9–90,8% в виде сбалансированных тимолептического, стимулирующего, анксиолитического и антиангедонического эффектов. При этом влияние на симптомы ангедонии превосходило тимолептический и анксиолитический эффекты и достигало значительного улучшения к 30-му дню терапии (91,5; 82,2 и 76,9% соответственно). При средних по тяжести депрессиях выявлен лучший терапевтический эффект агомелатина [7].

В терапии депрессии с явлениями ангедонии статистически значимая редукция психопатологических нарушений отмечена при приеме агомелатина со 2-й недели в виде уменьшения симптомов ангедонии и других депрессивных симптомов, улучшения социального функционирования и самооценки пациентов [8]. Значительное улучшение с редукцией баллов по шкале HAMD-21 на 84,4% у пациентов

с тревожной депрессией отмечено через 1 мес терапии с последующим сохранением эффекта и развитием ремиссии через 5–8 нед [9].

**Цель** исследования – определение эффективности и безопасности применения агомелатина в лечении непсихотической депрессии с единичным и рекуррентным типом течения.

**Материал и методы.** Изучена группа пациентов ( $n=37$ ) с актуальным депрессивным эпизодом (ДЭ; F32 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10). Из них женщин было 17 (45,9%), мужчин – 20 (54,1%). Средний возраст на момент обследования составил  $41,2 \pm 2,07$  года. В исследовании были использованы клинико-психопатологический, психометрический (HAMD-17; Шкала самооценки уровня тревожности Спилбергера–Ханина, Шкала самооценки тревоги Шихана) методы. Оценка динамики состояния пациентов проводилась с использованием шкал HAMD-17; Шкалы общего клинического впечатления для оценки результативности терапии (Clinical Global Impression Scale, CGI-I), шкал Спилбергера–Ханина, Шихана. Критерием эффективности терапии агомелатином являлось снижение баллов по шкале HAMD-17 на 50% и более. Из исследования исключались пациенты с шизофренией, суицидальным риском (по клинической оценке, а также результат  $>2$  баллов по пункту 3 шкалы HAMD-17), органическим поражением ЦНС, деменцией, эпилепсией, биполярным аффективным расстройством, алкоголизмом или наркоманией в анамнезе. Все пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Обследование проведено на базе пограничных отделений Иркутской областной клинической психиатрической больницы №1, пограничных отделений, психотерапевтического отделения, дневного стационара Иркутского психоневрологического диспансера.

Согласно социально-демографической характеристике контингента обследованных высшее, неполное высшее образование имели 18 (48,6%) пациентов, среднее специальное – 12 (32,4%), среднее – 7 (18,9%). В браке состояли

26 (70,3%) обследованных, находились в разводе, были одинокими и вдовыми – 11 (29,7%). На момент включения пациентов в исследование работали 22 (59,5%) пациента, учились – 2 (5,4%), были домохозяйками – 4 (10,8%), на пенсии – 7 (18,9%), безработными – 2 (5,4%).

По типу течения депрессивного расстройства пациенты распределились следующим образом: единичный ДЭ диагностирован у 23 (62,2%), рекуррентное депрессивное расстройство – у 14 (37,8%). Стресспровоцированное начало актуального ДЭ выявлено в 21 случае (56,8%), аутохтонное – в 16 (43,2%). В соответствии с МКБ-10 по степени тяжести актуальной депрессии диагностированы: ДЭ умеренной степени тяжести – у 25 (67,6%) пациентов, тяжелый – у 12 (32,4%).

В соответствии с HAMD-17 у всех пациентов выявлялась тяжелая депрессия (средний балл –  $23,6 \pm 0,6$ ). По шкале Шихана клинически выраженная тревога (от 30 до 80 баллов) отмечалась у 22 пациентов (59,5%), тяжелое тревожное расстройство ( $>80$  баллов) – у 15 (40,5%). Согласно результатам тестирования по шкале Спилбергера–Ханина выраженность реактивной и личностной тревоги достигала умеренных значений (31–44 балла) у 7 (18,9%) пациентов, высокой тревоги ( $\geq 45$  баллов) – у 30 (81,1%).

Длительность терапии агомелатином составила 56 дней (8 нед). Препарат в дозе 25 мг принимали 15 (40,5%) пациентов, 50 мг – 22 (59,5%). В исследовании была предусмотрена возможность комбинированного применения агомелатина и анксиолитиков при расстройствах сна, в случае тревоги в течение первых 2 нед терапии (за исключением алпразолама, клоназепама). Диазепам в дозе от 5 до 20 мг в сутки принимали 14 (37,8%) пациентов.

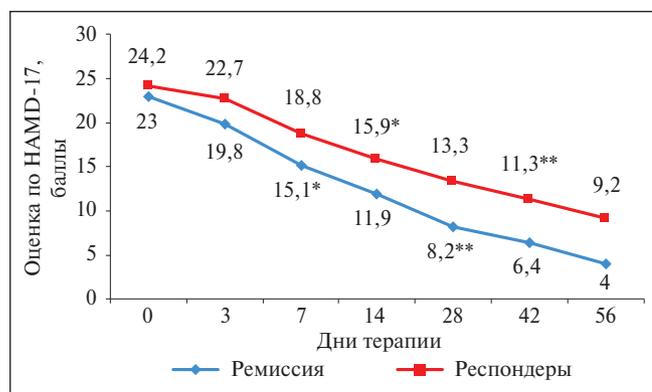
Расчет статистической значимости проводился с использованием Difference tests:  $r$ , %, means (Difference between two proportions); анализ динамики редукции баллов по шкалам – с использованием парного двухвыборочного  $t$ -теста для средних.

**Результаты.** В результате проведенного лечения агомелатином пациентов с депрессией с единичным или рекуррентным типом течения к респондерам отнесены 35 пациентов с редукцией суммарного балла по шкале HAMD-17  $>50\%$ . Из них выделена группа пациентов ( $n=24$ ; 68,6%) с редукцией суммарного балла по шкале HAMD-17  $<7$  и формированием ремиссии. Пациенты с ремиссией характеризовались меньшей тяжестью депрессии по шкале HAMD-17, более низкими показателями реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера–Ханина. Пациенты в группе ремиссии принимали агомелатин 25 мг в 62,5% случаев, в группе респондеров все пациенты принимали агомелатин в дозе 50 мг ( $p<0,02$ ). Статистически значимое снижение баллов по шкале HAMD-17 отмечено в группе ремиссии с 7-го дня терапии агомелатином ( $p<0,05$ ) с увеличением значимой разницы к 28-му дню ( $p<0,01$ ), в группе респондеров – с 14-го дня терапии ( $p<0,05$ ; см. рис. 1). По шкале CGI-I на конец терапии (56-й день) состояние улучшилось у 20 (57,1%) пациентов, значительно улучшилось – у 15 (42,9%).

В группе респондеров в результате терапии агомелатином значимо чаще, чем в группе ремиссии, встречались пациенты мужского пола (соответственно 100 и 33,3%;  $p<0,001$ ), в группе ремиссии были только женщины (66,7%). В соответствии с типом течения депрессивного расстрой-

ства единичный ДЭ значимо чаще диагностирован в группе ремиссии (79,2%;  $p<0,02$ ), рекуррентный ДЭ – в группе респондеров (81,8%;  $p<0,02$ ).

У 20 (57,1%) пациентов с эффективностью терапии агомелатином началу депрессии предшествовал стрессовый фактор с личностной значимостью в виде утраты (60%), угрозы (25%), вызова (15%) [10]. Содержание стрессового фактора утраты включало смерть близкого человека, развод с мужем, утрату материального благополучия, опоры в жизни после разрыва семейных отношений. В группе пациентов с ремиссией фактор утраты встречался чаще (66,7%), чем в группе ремиссии (40%), без значимой разницы. К стресс-фактору угрозы были отнесены угроза семейному благополучию (угрозы бывшего мужа пациентки забрать ребенка), угроза собственному здоровью после получения травмы нижней конечности со стойким болевым синдромом и назначением оперативного лечения. Выявлена значимо большая частота стрессового фактора в виде угрозы, предшествующего формированию депрессии к началу терапии, в группе респондеров (60%;  $p<0,05$ ) по сравнению с группой ремиссии (13,3%). Вызов характеризовался отвержением дочери матерью, жены мужем по причине их алкоголизации и встречался только в группе пациентов с ремиссией (20%; табл. 1).



**Рис. 1.** Динамика баллов по Шкале депрессии Гамильтона (HAMD-17) у пациентов с ремиссией и респондеров.

\* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$

**Fig. 1.** Dynamics of scores on the Hamilton Depression Scale (HAMD-17) in patients in remission and responders.

\* –  $p<0.05$ ; \*\* –  $p<0.01$

Таблица 1. Содержание стрессового фактора у пациентов с ремиссией и респондеров,  $n$  (%)

Table 1. The content of the stress factor in patients in remission and responders,  $n$  (%)

Стрессовый фактор	Группа ремиссии (n=15)	Группа респондеров (n=5)
Утрата	10 (66,7)	2 (40)
Угроза	2 (13,3)	3 (60) $p<0,05$
Вызов	3 (20,0)	–

Проведен анализ частоты и представленности депрессивных и тревожных симптомов у пациентов с ДЭ и эффективностью терапии агонелатином (табл. 2, 3). В группе ремиссии выявлена значимо большая частота умеренной степени тяжести ДЭ (79,2%;  $p < 0,02$ ), в группе респондеров – тяжелая степень тяжести ДЭ (63,6%;  $p < 0,02$ ; см. табл. 2). Наиболее часто как в группе ремиссии, так и среди респондеров выявлены жалобы на сниженное настроение (соответственно 91,7 и 100%). Второе по частоте место в группе ремиссии и респондеров занимает повышенная утомляемость (соответственно 79,2 и 90,9%), третье – утрата интересов и удовольствия (соответственно 66,7 и 72,2%). Среди других симптомов депрессии в группе респондеров значимо чаще, чем в группе ремиссии, выявлялись мрачное и пессимистическое видение будущего (соответственно 54,4 и 8,3%;  $p < 0,05$ ), диссомнические расстройства (соответственно 100 и 66,7%;  $p < 0,04$ ). Среди различных вариантов нарушений сна наиболее часто отмечено сочетание ранней и средней инсомнии (в группе респондеров – 72,7%, в группе ремиссии – 37,5%), ранняя инсомния (в группе респондеров – 18,2%, в группе ремиссии – 25%). В единичных наблюдениях среди двух групп пациентов встречались средняя, поздняя инсомния; сочетанные варианты ранней, средней

и поздней, а также ранней и поздней инсомнии выявлены только в группе пациентов с ремиссией. У пациентов с ремиссией среди вегетативных расстройств значимо чаще представлено головокружение (37,5%;  $p < 0,006$ ).

В оценке типологии депрессии учитывалось наличие тоскливого аффекта и генерализованного тревожного расстройства (ГТР) [11–13] (табл. 4). Тревожный тип депрессии выявлен у 54,2% пациентов с ремиссией и 45,5% респондеров без статистически значимой разницы. К тревожной депрессии отнесены пациенты с наличием или отсутствием жалоб на сниженное настроение без определенной модальности в сочетании с диагностически очерченным ГТР. Тоскливо-тревожная депрессия диагностирована при наличии тоскливого аффекта и ГТР у 41,7% пациентов с ремиссией и 27,3% респондеров. Тоскливый оттенок сниженного настроения передавался пациентами в выражениях: «настроение угнетенное», «унылое, равнодушное», «подавленное, печальное». В группе респондеров значимо чаще выявлялась тоскливая депрессия (27,3%;  $p < 0,05$ ) при наличии жалоб на тоскливый оттенок сниженного настроения и субдиагностических проявлений ГТР.

В результате сравнительного анализа степени выраженности тревоги по шкале Шихана в группе ремиссии чаще регистрировалось тяжелое тревожное расстройство (45,8%), в группе респондеров – клинически выраженная

Таблица 2. Тяжесть ДЭ и частота депрессивных симптомов у пациентов с ремиссией и респондеров, n (%)

Table 2. DE severity and incidence of depressive symptoms in patients in remission and responders, n (%)

Признаки	Группа ремиссии (n=24)	Группа респондеров (n=11)
Тяжесть депрессии по МКБ-10:		
умеренная	19 (79,2) $p < 0,02$	4 (36,4)
тяжелая	5 (20,8)	7 (63,6) $p < 0,02$
Типичные симптомы депрессии:		
сниженное настроение	22 (91,7)	11 (100)
утрата интересов и удовольствия	16 (66,7)	8 (72,2)
повышенная утомляемость	19 (79,2)	10 (90,9)
Другие симптомы депрессии:		
сниженная способность к сосредоточению и вниманию	18 (75)	9 (81,8)
сниженные самооценка и чувство уверенности в себе	5 (20,8)	4 (36,4)
идеи виновности и уничтожения	5 (20,8)	5 (45,5)
мрачное и пессимистическое видение будущего	2 (8,3)	6 (54,4) $p < 0,05$
идеи или действия по самоповреждению и суициду	3 (12,5)	1 (9,1)
нарушенный сон, в том числе:	16 (66,7)	11 (100) $p < 0,04$
ранняя инсомния	4 (25)	2 (18,2)
ранняя + средняя инсомния	6 (37,5)	8 (72,7)
ранняя + средняя + поздняя инсомния	1 (6,3)	–
средняя инсомния	2 (12,5)	1 (9,1)
поздняя инсомния	2 (12,5)	–
ранняя + поздняя инсомния	1 (6,3)	–
сниженный аппетит	16 (66,7)	7 (63,6)

Таблица 3. Частота тревожных симптомов у пациентов с ремиссией и респондеров, n (%)

Table 3. Frequency of anxiety symptoms in patients in remission and responders, n (%)

Симптомы	Группа ремиссии (n=24)	Группа респондеров (n=11)
Суетливость или нетерпеливость	4 (16,7)	–
Быстрая утомляемость	19 (79,2)	10 (90,9)
Расстройство концентрации внимания	18 (75)	9 (81,8)
Раздражительность	17 (70,8)	8 (72,7)
Мышечное напряжение	9 (37,5)	3 (27,3)
Нарушение сна	14 (58,3)	11 (100)
Одышка	11 (45,8)	4 (36,4)
Сердцебиение	11 (45,8)	8 (72,7)
Потливость или холодные липкие руки	9 (37,5)	6 (54,5)
Сухость во рту	4 (16,7)	4 (36,4)
Головокружение	9 (37,5) $p < 0,01$	1 (9,1)
Тошнота	5 (29,8)	4 (36,4)
Приливы жара или холода	7 (29,2)	3 (27,2)
Частое мочеиспускание	2 (8,3)	3 (27,2)
Затруднение при глотании или ком в горле	2 (8,3)	–

тревога (63,6%; табл. 5). В обеих клинических группах статистически значимое снижение баллов отмечено с 1-й недели терапии агомелатином ( $p < 0,05$ ), увеличение статистической значимости отмечено к 28-му дню терапии ( $p < 0,01$ ; рис. 2).

По шкале Спилбергера–Ханина в группе ремиссии выраженность реактивной и личностной тревоги достигала умеренных значений у 20,8% пациентов, высоких – у 79,2%. У всех пациентов в группе респондеров выявлялись только высокие показатели реактивной и личностной тревоги (табл. 6).

По Шкале реактивной тревожности Спилбергера–Ханина статистически значимое снижение баллов отмечено со 2-й недели терапии агомелатином в двух группах пациентов с депрессивным расстройством ( $p < 0,05$ ) с увеличением статистической разницы к 28-му дню в группе ремиссии и к 42-му дню – в группе респондеров ( $p < 0,01$ ); по Шкале личностной тревожности – со 2-й недели терапии у всех пациентов ( $p < 0,05$ ) с увеличением значимости у пациентов с ремиссией к 42-му дню терапии ( $p < 0,01$ ), у респондеров – к 56-му дню ( $p < 0,01$ ; рис. 3, 4).

Нежелательные явления возникли на 1-й неделе терапии в 14,3% случаев (тошнота – 8,6%, головная боль и головокружение – по 2,9%), были легко выраженными и не потребовали отмены препарата. Из исследования выбыли два пациента, принимающих агомелатин в дозе 50 мг: в первом наблюдении отмечались сохранение социальной фобии, повышенная утомляемость, двигательная заторможенность, стойкая средняя инсомния; в другом – выраженный сенестоалгический синдром церебральной локализации.

Таблица 4. Типы депрессии у пациентов с ремиссией и респондеров, n (%)

Table 4. Types of depression in patients in remission and responders, n (%)

Тип депрессии	Группа ремиссии (n=24)	Группа респондеров (n=11)
Тревожный	13 (54,2)	5 (45,5)
Тоскливо-тревожный	10 (41,7)	3 (27,3)
Тоскливый	1 (4,2)	3 (27,3) $p < 0,05$

Таблица 5. Результаты тестирования по Шкале самооценки тревоги Шихана у пациентов с ремиссией и респондеров, n (%)

Table 5. Results of testing on the Sheehan Anxiety Self-Assessment Scale in patients in remission and responders, n (%)

Степень выраженности тревоги	Группа ремиссии (n=24)	Группа респондеров (n=11)
Клинически выраженная тревога (30–80 баллов)	13 (54,2)	7 (63,6)
Тяжелое тревожное расстройство (>80 баллов)	11 (45,8)	4 (36,3)

**Обсуждение.** Полученные результаты исследования подтверждают высокую эффективность агомелатина при терапии непсихотической депрессии с единичным и рекуррентным типом течения, что сопоставимо с ранее полученными данными [14–16]. Отличим нашего исследования от ранее проведенных работ было большее число пациентов с тяжелым ДЭ и эффективностью терапии агомелатином (34,3%) по сравнению с другими исследованиями (от 11 до 20%) [14, 15]. При анализе скорости наступления клинического эффекта установлен быстрый антидепрессивный эффект через неделю терапии у пациентов с ремиссией. Среди клинических предикторов терапевтического ответа на агомелатин у пациентов с ремиссией выделены: значимо большая частота единичного ДЭ, умеренной степени тяжести актуальной депрессии, среди вегетативных расстройств – головокружения, значимо меньшая представленность симптома мрачного и пессимистического видения будущего, нарушений сна, фактора личностной значимости в виде угрозы у пациентов со стресспровоцированным началом актуального ДЭ.

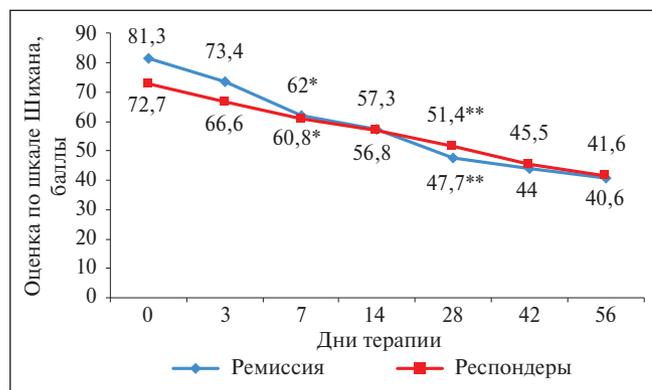


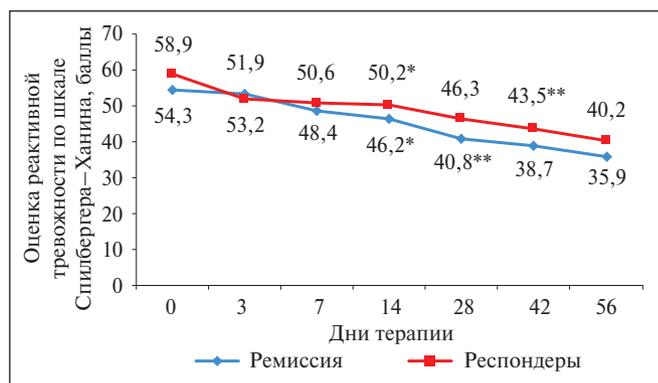
Рис. 2. Динамика баллов по Шкале самооценки тревоги Шихана у пациентов с ремиссией и респондеров. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

Fig. 2. Dynamics of scores on the Sheehan Anxiety Self-Assessment Scale in patients in remission and responders. \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$

Таблица 6. Результаты тестирования по Шкале самооценки уровня тревожности Спилбергера–Ханина (реактивная и личностная тревога) у пациентов с ремиссией и респондеров, n (%)

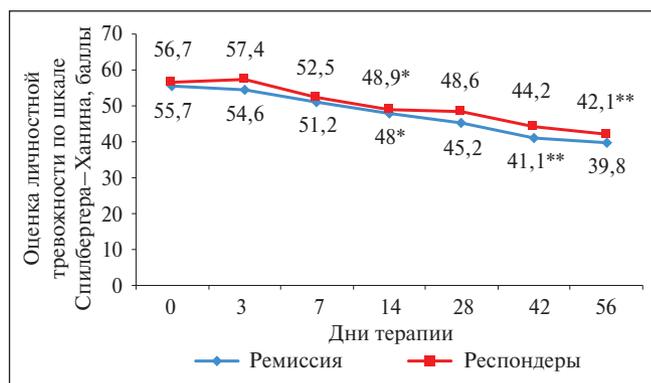
Table 6. Results of testing on the Spielberger–Khanin Anxiety Self-Assessment Scale (reactive and personal anxiety) in patients in remission and responders, n (%)

Выраженность тревоги	Группа ремиссии (n=24)	Группа респондеров (n=11)
Реактивная тревога:		
умеренная (31–44 балла)	5 (20,8)	–
высокая ( $\geq 45$ баллов)	19 (79,2)	11 (100)
Личностная тревога:		
умеренная (31–44 балла)	5 (20,8)	–
высокая ( $\geq 45$ баллов)	19 (79,2)	11 (100)



**Рис. 3.** Динамика баллов по Шкале самооценки уровня тревожности Спилбергера–Ханина (реактивная тревожность) у пациентов с ремиссией и респондеров. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

**Fig. 3.** Dynamics of scores on the Spielberger–Khanin Anxiety Self-Assessment Scale (reactive anxiety) in patients in remission and responders. \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$



**Рис. 4.** Динамика баллов по Шкале самооценки уровня тревожности Спилбергера–Ханина (личностная тревожность) у пациентов с ремиссией и респондеров. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

**Fig. 4.** Dynamics of scores on the Spielberger–Khanin Anxiety Self-Assessment Scale (personal anxiety) in patients in remission and responders. \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$

Приведены результаты антидепрессивного действия агомелатина у пациентов с эндогенными депрессиями с ведущим депрессивным компонентом и ангедонией [6]. В настоящем исследовании тип депрессии определялся при наличии гипотимии, в том числе с тоскливым оттенком, и сопутствующего депрессии ГТР. Среди пациентов с ремиссией отмечена значимо меньшая частота тоскливой депрессии, тогда как тревожный и тосливо-тревожный типы депрессии представлены в двух группах пациентов без статистической разницы.

В ранее проведенных клинических исследованиях агомелатин подтвердил анксиолитическую эффективность у пациентов с депрессивным расстройством и наличием тревожной симптоматики [13, 15]. Постепенная редукция тревожных симптомов была подтверждена статистически значимым снижением баллов по Шкале тревоги Шихана к концу 1-й недели, шкалам Спилбергера–Ханина – к концу 2-й недели у пациентов с эффективностью терапии агомелатином. Отмечен более быстрый темп редукции баллов реактивной тревожности с высокого уровня значений до умеренного в сравнении с личностной тревожностью как в группе ремиссии, так и среди респондеров.

С целью снижения риска обострения депрессивной симптоматики, стабилизации состояния и достижения восстановления у пациентов с депрессивным расстройством рекомендуется использование адекватной по времени антидепрессивной терапии [17, 18]. Важными преимуществами агомелатина являются высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность, подтвержденные при более продолжительном использовании препарата в течение 3 мес [19]. Агомелатин в дозе 25 или 50 мг может быть рекомендован при проведении длительной терапии.

**Заключение.** Таким образом, агомелатин подтвердил высокую активность в результате 8-недельной терапии у пациентов с непсихотической депрессией и единичным или рекуррентным типом течения. Выделены клинические предикторы наиболее полного клинического ответа в группе пациентов с ремиссией. Результаты проведенного исследования эффективности агомелатина позволяют сформулировать индивидуальные показания к назначению антидепрессивной терапии с учетом клинической структуры, степени тяжести, типологии депрессии и прогнозировать терапевтический ответ у пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res.* 2009;165(3):201-14. doi: 10.1016/j.psychres.2007.11.020
- 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, Buae PT, Moke E. Prospects in the study of pathogenesis and therapy of affective disorders: the role of melatonin and serotonin. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2007;107(11):77-82 (In Russ.).]
- 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. doi: 10.1097/01.yic.0000277957.75852.c7
- Шагиахметов ФШ, Анохин ПК, Попова АО, Шамакина ИЮ. Профиль антидепрессивных эффектов агомелатина и современный взгляд на механизм его действия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;12:124-31. doi: 10.17116/jnevro2017117121124-131 [Shagiakhmetov FSh, Anokhin PK, Popova AO, Shamakina IYu. A profile of antidepressive effects of agomelatine and a current view on the mechanism of its action. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;12:124-31. doi: 10.17116/jnevro2017117121124-131 (In Russ.).]
- Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrangre P, et al. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Brit J Pharmacol.* 2014;171(15):3604-619. doi: 10.1111/bph.12720
- Абрамова ЛИ, Пантелеева ГП, Никифорова ИЮ, Новоженова ТЕ. Дифференцированный подход и показания к оптимизации терапии эндогенных депрессий агомелатином. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-71-77

- [Abramova LI, Panteleeva GP, Nikiforova IYu, Novozhenova TE. Differentiated approach and indications for optimization of agomelatine therapy for endogenous depression. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-71-77 (In Russ.)].
7. Пантелеева ГП, Абрамова АИ, Олейчик ИВ и др. Клинические и терапевтические перспективы лечения ангедонических эндогенных депрессий агомелатином (вальдоксан). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(11):47-54. doi: 10.17116/jnevro201511511147-54
- [Panteleeva GP, Abramova LI, Oleychik IV, et al. Clinical and therapeutic perspectives of agomelatine (valdoxan) in the treatment of anhedonia in patients with endogenous depressions. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(11):47-54. doi: 10.17116/jnevro201511511147-54 (In Russ.)].
8. Медведев ВЭ, Гушанская ЕВ, Израелян 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 anhedonia phenomena (experience of using valdoxan). *Zhurnal Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2014;16(3):45-9 (In Russ.)].
9. Гушанская ЕВ, Фролова ВИ, Медведев ВЭ. Терапия тревожной депрессии (опыт применения Вальдоксана). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2015;(1):17-21. [Gushanskaya EV, Frolova VI, Medvedev VE. Therapy of anxious depression (Experience with agomelatine). *Zhurnal Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2015;(1):17-21 (In Russ.)].
10. Головизнина ОЛ. Клинико-психологическая дифференциация больных с психогенными (непсихотическими) депрессиями. *Российский психиатрический журнал*. 2004;(4):4-8. [Goloviznina OL. Clinical and psychological differentiation of patients with psychogenic (non-psychotic) depressions. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal*. 2004;(4):4-8 (In Russ.)].
11. Бобров АС. Новая технология в оценке структуры депрессивного расстройства. В кн.: Актуальные проблемы клинической медицины. Иркутск; 2004. С. 94-5. [Bobrov AS. New technology in assessing the structure of depressive disorder. In: *Aktual'nye problemy klinicheskoy mediciny* [Actual problems of clinical medicine]. Irkutsk; 2004. P. 94-5 (In Russ.)].
12. Бобров АС. Эндогенная депрессия. 2-е изд., доп. и перераб. Иркутск; 2010. 430 с. [Bobrov AS. *Endogennaya depressiya* [Endogenous depression]. 2<sup>nd</sup> ed., additional and revised. Irkutsk; 2010. 430 p. (In Russ.)].
13. Бобров АС, Петрунько ОВ, Хамарханова АА, Швецова АВ. Клинические предикторы реакции на терапию вальдоксаном при умеренной и тяжелой депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(9):14-8. [Bobrov AS, Petrunko OV, Khamarkhanova AA, Shvetsova AV. Clinical predictors of response to valdoxan therapy in moderate and severe depression. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(9):14-8 (In Russ.)].
14. Смулевич АБ, Андрияшченко АВ, Бескова ДА. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (Вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового исследования РИТМ. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2010;(4):4-11. [Smulevich AB, Andryushchenko AV, Beskova DA. Treatment of non-psychotic depression with the antidepressant agomelatine (Valdoxan): results of an observational multicenter study of RITM. *Zhurnal Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2010;(4):4-11 (In Russ.)].
15. Аведисова АС, Захарова КВ, Марачев МП. Результаты observational 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”. *Zhurnal Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2013;15(6):14-22 (In Russ.)].
16. Медведев ВЭ, Тер-Израелян АЮ, Фролова ВИ и др. Опыт применения вальдоксана при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):77-80. doi: 10.17116/jnevro20181182177-80
- [Medvedev VE, Ter-Israelyan AYU, Frolova VI, et al. Treatment of depression with cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(2):77-80. doi: 10.17116/jnevro20181182177-80 (In Russ.)].
17. Thase ME Achieving remission and managing relapse in depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 (suppl 18):3-7.
18. Kato M, Hori H, Inoue T, et al. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):118-33. doi: 10.1038/s41380-020-0843-0. Epub 2020 Jul 23.
19. Петелин ДС, Нийноя ИВ, Сорокина ОВ и др. Терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства: результаты observational исследования эффективности и переносимости агомелатина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):48-54. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-48-54
- [Petelin DS, Niinoya IV, Sorokina OV, et al. Treatment of mixed anxiety and depressive disorder: results from an observational study of the efficacy and tolerability of agomelatine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):48-54. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-48-54 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.04.2023/26.07.2023/27.07.2023

#### 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.

Иванова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

Ковалева А.В. <https://orcid.org/0009-0005-7724-9917>

Ситникова Н.О. <https://orcid.org/0009-0002-7931-0257>