

**Агомелатин в терапии большого депрессивного расстройства**

**Потенциальная клиническая Эффективность**

**Agomelatine in the Treatment of Major Depressive Disorder. Potential for Clinical Effectiveness**

**Sidney H. Kennedy<sup>1,2</sup>, Sakina J. Rizvi<sup>1,3</sup>**

*<sup>1</sup> Department of Psychiatry, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada*

*<sup>2</sup> Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada*

*<sup>3</sup> Departments of Pharmaceutical Sciences u Neuroscience, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada*

*CNS Drugs 2010; 0 (0): 0-0 1172-7047/10/0000-0000/\$49.95/0*

*© 2010 Adis Data Information BV. All rights reserved.*

## Содержание

<b>РЕЗЮМЕ.....</b>	<b>3</b>
<b>1. УРОВЕНЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ БОЛЬШОМ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ .....</b>	<b>3</b>
<b>2. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОЙ БАЗЫ ДАННЫХ ПО АГОМЕЛАТИНУ .....</b>	<b>5</b>
2.1 ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	5
2.2 ИССЛЕДОВАНИЯ С АКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ СРАВНЕНИЯ.....	7
2.3 ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ.....	8
<b>3. ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ .....</b>	<b>8</b>
<b>4. СТАТИСТИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ .....</b>	<b>8</b>
4.1 АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ .....	8
4.2 АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ .....	9
<b>5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ.....</b>	<b>9</b>
5.1 КРАТКОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	9
5.2 ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ .....	10
<b>6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИЯХ С АКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ СРАВНЕНИЯ....</b>	<b>10</b>
6.1 КРАТКОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	10
6.2 ИССЛЕДОВАНИЯ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ ФАЗАМИ ТЕРАПИИ .....	11
<b>7. ДОКАЗАТЕЛЬСТВА РАННЕЙ РЕДУКЦИИ СИМПТОМОВ.....</b>	<b>11</b>
7.1 Клиническая оценка.....	12
7.2 Сон и функционирование в дневное время.....	12
<b>8. АНАЛИЗЫ В ПОДГРУППАХ ОБЪЕДИНЕННЫХ БАЗ ДАННЫХ .....</b>	<b>13</b>
8.1 ТЯЖЕЛАЯ ДЕПРЕССИЯ.....	13
8.2 СИМПТОМЫ ТРЕВОГИ ПРИ ДЕПРЕССИИ.....	13
<b>9. БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ.....</b>	<b>14</b>
9.1 СВЯЗАННЫЕ С ТЕРАПИЕЙ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (СТНЯ) В ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ .....	14
9.2 СТНЯ В ИССЛЕДОВАНИЯХ АКТИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ СРАВНЕНИЯ .....	14
9.3 ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ.....	15
9.4 МАССА ТЕЛА .....	15
9.5 СЕРДЕЧНОСОСУДИСТАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ.....	15
9.6 Половая функция .....	15
9.7 Биологические параметры .....	17
9.8 КОМПЛАЕНТНОСТЬ К ТЕРАПИИ .....	17
9.9 СИМПТОМЫ ОТМЕНЫ .....	18
<b>10. ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>18</b>
<b>11. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>22</b>

## Резюме

Для подтверждения клинической эффективности антидепрессанта необходимы доказательства не только эффективности при кратковременной и длительной терапии, но также благоприятного профиля нежелательных эффектов и стойкой комплаентности к терапии. При этих условиях следует ждать улучшения социального и функционального исхода. Новейший антидепрессант агомелатин, агонист мелатонинергических  $MT_1/MT_2$  рецепторов и антагонист серотониновых  $5-HT_{2C}$  рецепторов, обладает антидепрессивной эффективностью и благоприятным профилем нежелательных эффектов, сочетающимся с хорошей комплаентностью пациентов к терапии. В специальных исследованиях показана достоверная антидепрессивная эффективность агомелатина при кратковременной (6-8 недель) поддерживающей (6 месяцев) в сравнении с плацебо, а также эффективность в профилактике рецидивов (до 10 месяцев). В очных сравнительных исследованиях с венлафаксином и сертралином установлен быстрее развивающийся (на 1-2 неделе) и более стойкий (6 месяцев) эффект агомелатина. Наряду с доказательствами раннего эффекта также показано, что агомелатин корректирует нарушенные ритмы сон-бодрствование уже в первые дни терапии. При этом не обнаружено признаков связанных с агомелатином половых дисфункций, прибавки в весе или симптомов отмены. Агомелатин обнаруживает широкий спектр свойств, которые определяют его преимущество перед современными средствами терапии большого депрессивного расстройства, хотя для подтверждения этого необходимы дополнительные исследования и клинический опыт практического применения препарата.

### 1. Уровень терапевтического эффекта и клиническая эффективность при большом депрессивном расстройстве

Большое депрессивное расстройство (БДР) является длительным патологическим состоянием, которое у многих пациентов протекает с рекуррентными депрессивными эпизодами.<sup>[1]</sup> Известно, что у значительного числа пациентов депрессивное расстройство длительно персистирует с периодическими колебаниями тяжести и спектра депрессивных симптомов, что реализуется в частых субклинических и синдромально завершенных больших депрессивных эпизодах (БДЭ).<sup>[2-5]</sup> Современные рекомендации по терапии депрессии предполагают продолжение непрерывного приема препаратов в течение 6-12 месяцев после ремиссии симптомов.<sup>[1,6,7]</sup> Накоплено множество доказательств эффективности длительной поддерживающей терапии в коррекции резидуальных симптомов, а также замедлении или предотвращении рецидивов и повторных эпизодов,<sup>[8-15]</sup> особенно у пациентов с частыми рекуррентными эпизодами расстройства.<sup>[1]</sup> В результате анализа объединенных данных, направленного на оценку

эффективности антидепрессантов в профилактике рецидивов получены убедительные доказательства того, что продолжение приема антидепрессанта в течение 12-36 месяцев у респондеров на терапию снижает риск рецидива на 70% в сравнении с отменой терапии.<sup>[16]</sup>

К сожалению приходится констатировать значительный разрыв между такими данными по «терапевтическому эффекту» и опытом «реальной» клинической практики, в условиях которой терапия антидепрессантами редко продолжается столь долго, как указано в рекомендациях. В многочисленных исследованиях установлена высокая частота ранней отмены терапии.<sup>[17-23]</sup> Например по данным исследования пациентов с депрессией, наблюдавшихся в первичной медицинской сети в Великобритании более 50% пациентов прекращают прием назначенных антидепрессантов в пределах 6 недель после начала терапии.<sup>[21]</sup> При этом у пациентов, получающих терапию антидепрессантами в сочетании с терапией коморбидного хронического заболевания (например, ишемическая болезнь сердца или сахарный диабет), уровни комплаентности в течение 6 месяцев были ниже в отношении приема антидепрессантов (38.4%), чем медикаментов для лечения коморбидного заболевания (взвешенное среднее 60.6%).<sup>[20]</sup> Однако показано, что более полное соблюдение рекомендаций по длительности терапии антидепрессантами связано со снижением частоты рецидивов депрессии без увеличения затрат здравоохранения.<sup>[24-27]</sup> Выделено множество факторов ранней отмены терапии антидепрессантами, включая плохой контакт между врачом и пациентом, стигматизацию и скептицизм пациент.<sup>[28-31]</sup> К непосредственно связанным с антидепрессантами факторам относятся нежелательные явления и страх нежелательных явлений, опасения лекарственной зависимости и симптомов отмены, отсутствие пользы от препарата в течение первых недель терапии.<sup>[32-35]</sup>

Соответственно понятие «клиническая эффективность» в контексте психиатрического лечения должно интегрировать в себе целый ряд факторов, не ограничивающихся кратковременной эффективностью и профилем безопасности/переносимости препарат или метода лечения. Хотя общепринятых критериев «клинической эффективности» в терапии депрессии не существует, в исследованиях шизофрении сформулированы принципы, которые вполне могут использоваться при других психических заболеваниях.<sup>[36]</sup> По мнению авторов необходимыми условиями «клинической эффективности» являются стойкая комплаентность к терапии, редукция симптомов заболевания, малая выраженность побочных эффектов и благоприятное влияние на социальную активность и функционирование.

Агомелатин, новейший антидепрессант, агонист мелатонинергических MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> рецепторов и антагонист серотониновых 5-HT<sub>2C</sub> рецепторов зарегистрирован для терапии БДР Комитетом по медицинским продуктам для применения у человека Европейского медицинского

агентства (Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency) в феврале 2009 г. Фармакологический профиль агомелатина уже был описан в предыдущих публикациях.<sup>[37-39]</sup> Данная обзорная статья посвящена доступным сегодня доказательствам «клинической эффективности» агомелатина, полученным в опубликованных и неопубликованных исследованиях с плацебо-контролем и активными препаратами сравнения.

## **2. Обзор клинической базы данных по агомелатину**

### **2.1 Плацебо-контролируемые исследования**

Антидепрессивная эффективность агомелатина при кратковременной терапии оценивалась в шести плацебо-контролируемых исследованиях. Три из этих исследований были опубликованы (исследование 1 [Loo et al.],<sup>[40]</sup> исследование 2 [Olie и Kasper]<sup>[41]</sup> и исследование 3 [Kennedy и Emsley]<sup>[42]</sup>), остальные три исследования (CL3-022, CL3-023 и CL3-024) не публиковались, но их данные доступны на интернет-сайте Европейского медицинского агентства.<sup>[43]</sup> Каждое из этих исследований проводилось как рандомизированное, двойное-слепое, с параллельными группами, плацебо-контролируемое исследование. Агомелатин во всех исследованиях назначался вечером. В четырех исследованиях также назначался референсный антидепрессант класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в качестве активного контроля для оценки чувствительности метода оценки: пароксетин 20 мг в сутки в двух исследованиях (исследование 1<sup>[40]</sup> и CL3-023<sup>[43]</sup>) и флуоксетин 20 мг в сутки в двух исследованиях (CL3-022 и CL3-024<sup>[43]</sup>). Во всех исследованиях предусматривался 1-недельный вводный период плацебо и 6-недельный период терапии, кроме исследования, направленного на поиск дозы (исследование 1<sup>[40]</sup>), в котором длительность терапии была 8 недель (таблица I).

Главным показателем эффективности во всех исследованиях был суммарный балл 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона (HAMD-17).<sup>[51]</sup> Дополнительные показатели эффективности терапии депрессии включали суммарный балл Шкалы депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS)<sup>[52]</sup> и баллы Шкалы общего клинического впечатления - Тяжесть (CGI-S) и CGI-Улучшение (CGI-I), за исключением исследований 2<sup>[41]</sup> и 3,<sup>[42]</sup> в которых использовались только шкалы CGI-S и CGI-I.<sup>[53]</sup> Другие дополнительные показатели эффективности: (i) балл по пунктам тревоги шкалы HAMD-17 (психическая и соматическая тревога); (ii) Шкала тревоги Гамильтона (HAMA);<sup>[54]</sup> (iii) балл по пунктам нарушений сна шкалы HAMD-17 (ранняя инсомния, средняя инсомния и ранние утренние пробуждения); и (iv) Вопросник для оценки сна Leeds (Leeds Сон Evaluation Questionnaire; LSEQ).<sup>[55]</sup> LSQE является стандартизованным инструментом для самооценки пациентов и состоит из десяти 100 мм визуальных аналого-

вых шкал для оценки таких показателей, как легкость засыпания («Как Вы засыпаете в сравнении с обычным Вашим состоянием?»), качество сна («Как Вы себя чувствуете после пробуждения?»), легкость пробуждения («Как Вы просыпаетесь в сравнении с обычным Вашим состоянием?»), уровень бдительности и поведение после пробуждения («Как Вы оцениваете Вашу устойчивость и координацию после пробуждения?»). Во всех исследованиях LSQE заполнялся пациентами на 1, 2, 4 и 6 неделе. Поскольку LSEQ оценивает изменения в ходе терапии в сравнении с состоянием пациента до начала терапии, стартовых измерений не предусматривается. В исследовании 1<sup>[40]</sup> дополнительно предусматривались 8-недельные измерения.

Основным критерием включения в первой группе исследований (CL3-022, CL3-023 и CL3-024)<sup>[43]</sup> был диагноз БДР в соответствии с DSM-IV и суммарный балл HAMD-17  $\geq 22$ . Дополнительными критериями включения в трех опубликованных исследованиях были балл CGI-S  $\geq 4$  и балл депрессии  $\geq 11$  по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HAD-D)<sup>[56]</sup> <sup>[40-42]</sup>. В исследовании 1<sup>[40]</sup> три фиксированные дозы агомелатина (1, 5 и 25 мг однократно в сутки) сравнивались с плацебо, тогда как в исследовании 2<sup>[41]</sup> и исследовании 3<sup>[42]</sup> допускалось повышение дозы (с 25 мг до 50 мг однократно в сутки) на 2-й неделе терапии 2 у пациентов без значимого улучшения (в соответствии с предусмотренными слепыми критериями). Доза агомелатина в исследованиях CL3-022, CL3-023 и CL3-024<sup>[43]</sup> составляла 25 мг в сутки (см. таблицу I).

В двух исследованиях была запланирована специальная оценка эффективности агомелатина в профилактике рецидивов у пациентов с рекуррентной депрессией (см. таблицу I). В первом исследовании, CL3-021,<sup>[43]</sup> после инициальной 8-недельной фазы открытой терапии агомелатином 25 мг/сут все пациенты с суммарным баллом HAMD-17  $\leq 10$  рандомизировались для 6-месячной фазы двойной-слепой плацебо-контролируемой терапии. Через 6 месяцев пациенты могли участвовать в дополнительной опциональной 18-недельной фазе двойной-слепой терапии. Главным критерием оценки было время до первого рецидива депрессии (суммарный балл HAMD-17  $\geq 16$  или суицидальная попытка/самоубийство) в течение 6 месяцев.

Во втором исследовании профилактики рецидивов (Goodwin et al.<sup>[44]</sup>; исследование 4) по завершении 8 или 10 недель открытой терапии с гибким режимом дозирования агомелатина 25-50 мг/сут пациенты с суммарным баллом HAMD-17  $\leq 10$  и баллом CGI-I  $\leq 2$  рандомизировались для приема плацебо или продолжения приема той же дозы агомелатина на протяжении последующих 24 недель двойным-слепым методом, а затем – в течение дополнительных 20 недель. Главным показателем было время до рецидива депрессии (суммарный балл HAMD-17  $\geq 16$ , самоубийство или суицидальная попытка) в течение первых 6 месяцев. До-

полнительными показателями были различия в долях пациентов с рецидивом через 6 месяцев и 10 месяцев.

Два указанных исследования отличались критериями включения. Хотя в обоих исследованиях требовалось минимум два БДЭ в течение последних 3-х лет и суммарный балл HAMD минимум 22, во втором исследовании профилактики рецидива<sup>[44]</sup> дополнительно требовался балл CGI-S  $\geq 4$  и суммарный балл HAD-D  $\geq 11$ , а также предусматривался гибкий режим дозирования (25-50 мг/сут).

## **2.2 Исследования с активным препаратом сравнения**

Антидепрессивная эффективность агомелатина в сравнении с активным препаратом сравнения предусматривалась а priori как дополнительный показатель в трех рандомизированных двойных-слепых исследованиях у пациентов с БДР.

В исследовании 5 (Lemoine и Guilleminault.<sup>[45]</sup>), в котором агомелатин 25-50 мг/сут сравнивался с венлафаксином 75-150 мг/сут, главной целью была оценка эффективности по субъективным показателям качества сна через 6 недель терапии с помощью вопросника LSEQ. В исследовании 6 (Kasper et al.<sup>[46]</sup>) главной целью была оценка эффективности по показателям цикла отдых-активность в течение 6 недель терапии агомелатином 25-50 мг/сут в сравнении с сертралином 50-100 мг/сут. В исследовании 7 (Kennedy et al.<sup>[47]</sup>) главной целью была оценка влияния агомелатина 50 мг/сут в сравнении с венлафаксином замедленного высвобождения (XR) 150 мг/сут на половую функцию через 12 недель терапии.

В исследованиях 5 и 6<sup>[45,46]</sup> дополнительными показателями эффективности терапии депрессии был суммарный балл HAMD-17 и балл CGI-I, тогда как суммарный балл MADRS и балл CGI-I были дополнительными показателями в исследовании 7.<sup>[47]</sup> Во всех трех исследованиях пациенты имели возможность продолжить лечение в дополнительной фазе двойной-слепой терапии длительностью до 18 недель.

В исследованиях 5 и 6<sup>[45,46]</sup> пациенты рандомизировались для приема агомелатин 25 мг/сут или препарата сравнения в минимальной рекомендуемой дозе с возможностью последующего повышения дозы любого из сравниваемых антидепрессантов через 2 недели лечения при отсутствии адекватного терапевтического эффекта. Ни исследователи, ни пациенты не знали критериев недостаточного улучшения, которые оценивались централизованно с помощью интерактивной голосовой системы. В каждом исследовании почти 80% пациентов продолжали прием инициальной дозы в течение всего периода терапии, как в группе агомелатина, так и в группе препарата сравнения. В исследовании 7<sup>[47]</sup> пациенты получали агомелатин 50 мг/сут или венлафаксин (стартовая доза 75 мг в сутки с возможностью повышения дозы до 150 мг через 2 недели) в течение 12 недель. Во всех трех исследованиях дозы активных пре-

паратов сравнения соответствовали Резюме характеристик продукта (Summary of Product Characteristics).

### **2.3 Исследования переносимости**

Хотя данные всех кратковременных и длительных исследований включались в общий анализ профиля безопасности и переносимости агомелатина, было выполнено два дополнительных исследования, предусматривавшие специальные оценки безопасности/переносимости препарата: симптомы отмены у пациентов с депрессией, достигших ремиссии (Montgomery et al.;<sup>[48]</sup> исследование 8), и половая функция у здоровых добровольцев (Montejo et al.;<sup>[49]</sup> исследование 9).

## **3. Характеристики пациентов**

Демографические и стартовые клинические характеристики пациентов, включенных в опубликованные и неопубликованные исследования с плацебо-контролем и активным препаратом сравнения (n = 3916) с использованием суммарного балла HAMD-17 в качестве главного показателя эффективности представлены в таблице II. Средний возраст пациентов варьировал от 40.1 до 45.7 лет, большинство (60.2-77.9%) были женского пола. Стартовые суммарные баллы HAMD-17 (25.9-27.7) и баллы CGI-S (4.6-5.0) также были одинаковыми во всех исследованиях. Большинство пациентов страдали рекуррентным БДЭ (56.0-77.0%). В двух исследованиях (исследование 4<sup>[44]</sup> и CL3-021<sup>[43]</sup>) перенесенные БДЭ в анамнезе были у 100% пациентов, так как эти исследования были направлены на оценку эффективности профилактики рецидивов у пациентов с рекуррентными депрессивными эпизодами.

## **4. Статистические анализы**

### **4.1 Анализ эффективности**

Анализ эффективности проводился на материале всей выборки (FAS), сформированной по принципу общей выборки терапии (intent-to-treat). Анализ эффективности проводился по последним послестартовым измерениям с применением метода замещения недостающего значения предыдущим значением (LOCF).

Для оценки эффективности при длительной терапии основной анализ предусматривал оценку времени до рецидива с помощью log rank теста со стратификацией по типу центра и визиту рандомизации в выборке FAS. Модели Cox с поправкой на тип центра и визит рандомизации использовались в качестве подкрепляющего анализа для оценки отношения рисков (HR) или редукции риска рецидивов [1-HR(%)]. Частота рецидивов в динамике оценивалась с помощью методов Kaplan-Meier.



Во всех исследованиях анализ респондеров был основан на процентных долях пациентов с редукцией стартового суммарного балла главной рейтинговой шкалы (снижение стартового суммарного балла HAMD-17 или стартового суммарного балла MADRS на  $\geq 50\%$ ), или с баллом шкалы CGI-I, равным 1 или 2 (выраженное или очень выраженное улучшение) в качестве дополнительного критерия оценки. Анализ ремиссии был основан на процентных долях пациентов с суммарным баллом HAMD-17  $\leq 6$  или суммарным баллом MADRS  $\leq 12$ .

Мета-анализы данных (неопубликованные данные on file) опубликованных исследований проводились для общей оценки эффективности агомелатина в сравнении с плацебо. Анализ эффективности также проводились в двух подгруппах пациентов: (i) пациенты с тяжелой депрессией (стартовый балл HAMD-17  $\geq 25$ , предусмотренной a priori в исследованиях 2 и 3);<sup>[41,42]</sup> и (ii) пациенты с выраженными симптомами тревоги.

Кроме того выполнен отдельный мета-анализ данных по эффективности (неопубликованные данные on file), включая данные неопубликованного исследования CL3-022<sup>[43]</sup> и трех опубликованных плацебо-контролируемых исследований (исследования 1, 2 и 3<sup>[40-42]</sup>). Исследования CL3-023 и CL3-024<sup>[43]</sup> не включались в этот анализ, поскольку были квалифицированы как «неудачные» исследования вследствие того, что в них не удалось обнаружить отличий активных препаратов сравнения (флуоксетин или пароксетин) от плацебо.

## **4.2 Анализ безопасности**

Безопасность оценивалась в интегративном анализе безопасности (IAS), основанном на данных опубликованных и неопубликованных исследований. В этот анализ включались данные всех пациентов, принявших минимум одну дозу агомелатина в фазах контролируемой или открытой терапии. Общая выборка безопасности при БДР состояла из пациентов, получавших агомелатин (n = 3792), плацебо (n = 826) или активный препарат сравнения (n = 1040).

## **5. Эффективность в плацебо-контролируемых исследованиях**

### **5.1 Кратковременные исследования**

Положительные результаты были получены в трех из шести исследований: исследование 1,<sup>[40]</sup> исследование 2<sup>[41]</sup> и исследование 3.<sup>[42]</sup> В первом из трех неопубликованных исследований (CL3-022) получены негативные результаты оценки агомелатина: различие в 1.4 балла в пользу агомелатина в сравнении с плацебо (недостаточно) против 2.59 баллов между флуоксетином и плацебо (p = 0.008), тогда как два других неопубликованных исследования (CL3-023 и CL3-024) квалифицированы как неудачные исследования.<sup>[43]</sup> В трех исследованиях с позитивными результатами терапевтический эффект установлен сравнением суммарных баллов HAMD-17 (Таблица III).<sup>[40-42]</sup> В каждом из этих исследований достоверно больше па-

циентов обнаруживали терапевтический эффект в группе агомелатина в сравнении с группой плацебо. Различия в долях респондеров между группами агомелатина и плацебо составили 15.2% в исследовании 1 ( $p < 0.05$ ),<sup>[40]</sup> 19.0% в исследовании 2 ( $p < 0.01$ )<sup>[41]</sup> и 14.8% в исследовании 3 ( $p < 0.05$ ).<sup>[42]</sup> В исследовании 1,<sup>[40]</sup> в котором в качестве активного контроля использовался пароксетин, балл HAMD-17 был достоверно ниже в группе пароксетина в сравнении с группой плацебо ( $p < 0.05$ ), хотя различия в показателях терапевтического эффекта между пароксетином и плацебо (9.9%) были недостоверными. После включения данных негативного исследования (CL3-022)<sup>[43]</sup> в мета-анализ достоверные различия в баллах HAMD-17 между агомелатином и плацебо сохранялись ( $\Delta = 2.43 - 0.49$ ; 95% CI 1.48, 3.38;  $p < 0.001$ ).

## **5.2 Исследования профилактики рецидивов**

В первом исследовании профилактики рецидивов (CL3-021)<sup>[43]</sup> в выборке FAS (364 пациента, 185 агомелатин), доли пациентов с рецидивом в группах агомелатина и плацебо составили соответственно 25.9% и 23.5%, результаты главного анализа выживаемости для показателя времени до рецидива не выявили различий между группами (неопубликованные данные on file).

В исследовании 4<sup>[44]</sup> частота рецидивов за 6 месяцев была достоверно ниже при терапии агомелатином в сравнении с плацебо (21.7% против 46.6%; log-rank тест,  $p = 0.0001$ ), а риск рецидивов редуцировался на 54% при  $HR = 0.458$  ( $p = 0.001$ ). Кривые выживаемости для показателей времени без рецидива для двух терапевтических групп постепенно расходились в течение периода двойной-слепой терапии (рисунок 1), причем различия достигали уровня статистической достоверности через 10 недель после рандомизации. Это различие сохранялось на протяжении 10 месяцев: частота рецидивов была достоверно ниже при терапии агомелатином в сравнении с плацебо (23.6% против 47.7%; log-rank тест,  $p < 0.0001$ ).

## **6. Эффективность в исследованиях с активным препаратом сравнения**

### **6.1 Кратковременные исследования**

В исследовании 5<sup>[45]</sup> анализы баллов HAMD-17 не выявили достоверных различий между агомелатином и венлафаксином через 6 недель терапии, как и достоверных различий в долях респондеров в группе агомелатина (76.4%) в сравнении с венлафаксином (70.6%) [таблица IV]. В анализах баллов CGI-I установлено превосходство агомелатина по эффективности над венлафаксином (различия между терапевтическими группами 0.32;  $p < 0.05$ ) [рисунок 2]. Также зафиксированы достоверно более высокие доли респондеров в группе агомелатина в сравнении с группой венлафаксина (87.9% против 77.8%;  $p < 0.05$ ). При этом не обнаружено достоверных различий между терапевтическими группами в процентных долях пациентов в

ремиссии через 6 недель терапии по критериям балла HAMD-17 (33.3% против 29.4%) или балла CGI-I (49.1% против 45.5%), соответственно, в группе агомелатина в сравнении с группой венлафаксина.

Во втором сравнительном исследовании агомелатина и венлафаксина (исследование 7)<sup>[47]</sup> не обнаружено достоверных различий между препаратами в изменениях стартовых суммарных баллов MADRS (агомелатин: 27.9 – 10.1; венлафаксин: 27.9 – 9.8). Также не выявлено достоверных различий между агомелатином и венлафаксином в долях респондеров (82.5% против 79.9%, соответственно) или пациентов в ремиссии (73% против 66.9%, соответственно).

В третьем исследовании с активным препаратом сравнения (исследование 6)<sup>[46]</sup> агомелатин превосходил сертралин по баллам HAMD-17 (различия между терапевтическими группами 1.68;  $p < 0.05$ ) и баллам CGI-I (различия 0.29;  $p < 0.05$ ) через 6 недель терапии (рисунок 2). Доли респондеров по критериям баллов HAMD-17 и баллов CGI-I в группе агомелатина (70% и 83.3%, соответственно) и в группе сертралина (61.5% и 76.9%, соответственно) не были статистически достоверными. Также не выявлено достоверных различий между агомелатином и сертралином в долях пациентов в ремиссии по критериям баллов HAMD-17 (32.7% против 28.8%, соответственно) и баллов CGI-I (46.7% против 37.8%, соответственно).

## **6.2 Исследования с дополнительными фазами терапии**

В исследовании 5<sup>[45]</sup> агомелатин превосходил по эффективности венлафаксин при терапии длительностью 6 месяцев по баллам CGI-I (различия между терапевтическими группами 0.32;  $p < 0.05$ ), хотя и без достоверных различий в долях респондеров (83.0% против 74.9%) или пациентов в ремиссии (60.0% против 50.3%), соответственно, в группе агомелатина в сравнении с венлафаксином.

Через 6 месяцев терапии в исследовании 6<sup>[46]</sup> доля респондеров по критерию балла HAMD-17 была достоверно больше при назначении агомелатина в сравнении с сертралином (76.0% против 63.5%;  $p < 0.05$ ). При этом не обнаружено различий между терапевтическими группами в долях респондеров по критериям баллов CGI-I или пациентов в ремиссии по критериям баллов HAMD-17 или CGI-I (таблица IV).

В исследовании 7<sup>[47]</sup> не выявлено различий между терапевтическими группами в долях респондеров и пациентов в ремиссии по критериям CGI-I через 6 месяцев лечения (78.8% и 75.2%, соответственно для агомелатина; 77.7% и 71.2%, соответственно для венлафаксина).

## **7. Доказательства ранней редукции симптомов**

### **7.1 Клиническая оценка**

По результатам мета-анализа данных трех опубликованных плацебо-контролируемых исследований (1, 2 и 3),<sup>[40-42]</sup> значимое улучшение депрессивных симптомов наступало уже на первом визите, который проводился через 2 недели после рандомизация. Средний суммарный балл HAMD-17 на 2 неделе в группе агомелатина ( $n = 358$ ) составил 20.2 в сравнении с 21.7 в группе плацебо ( $n = 365$ ;  $p < 0.001$ ). Сходным образом доля респондеров через 2 недели терапии была достоверно выше в группе агомелатина (15.6%) в сравнении с плацебо (9.9%;  $p < 0.05$ ).

Также получены определенные доказательства ранних различий агомелатином и активными препаратами сравнения. В исследовании 5,<sup>[45]</sup> хотя и не было обнаружено достоверных различий в баллах HAMD-17 между агомелатином и венлафаксином по завершении первой недели терапии, улучшение баллов CGI-I к этому сроку было достоверно более выраженным в группе агомелатина (балл 3.2,  $n = 165$ ), чем в группе венлафаксина (балл 3.6,  $n = 167$ ;  $p < 0.0001$ ). Доли респондеров в соответствии с критериями HAMD-17 в группах агомелатина и венлафаксина через 2 недели терапии не обнаруживали достоверных различий (28.7% против 21.2%, соответственно). В исследовании 6 через 2 недели лечения выявлены статистически достоверные различия в долях респондеров по критериям HAMD-17: 20.0% в группе агомелатина в сравнении с 10.9% в группе сертралина ( $p < 0.05$ ).<sup>[46]</sup> Таким образом, получены доказательства ранних отличий агомелатина от плацебо и антидепрессантов, назначавшихся в качестве активных препаратов сравнения.

### **7.2 Сон и функционирование в дневное время**

Эффективность агомелатина в улучшении субъективных параметров сна оценивалась в сравнении с венлафаксином в исследовании 5<sup>[45]</sup> и в сравнении с сертралином в исследовании 6<sup>[46]</sup> с помощью вопросника LSEQ. В исследовании 5<sup>[45]</sup> агомелатин превосходил венлафаксин по показателям «засыпание» и «качество сна» показатели, начиная с 1-й недели терапии ( $p < 0.01$  и  $p < 0.05$ , соответственно), и эти различия оставались статистически достоверными на протяжении всех 6 недель лечения ( $p < 0.01$  и  $p < 0.05$ , соответственно). Также установлены достоверные различия в пользу агомелатина в сравнении с венлафаксином по показателю «легкость пробуждения», начиная со 2 недели и далее ( $p < 0.05$ ), а также показателю «целостность поведения после пробуждения» через 1 неделю 1 ( $p < 0.0001$ ) и на момент финальной оценки ( $p < 0.05$ ) [рисунок 3].

В исследовании 6<sup>[46]</sup> агомелатин обеспечивал статистически достоверно более выраженное улучшение показателей «засыпание» и «качество сна» в сравнении с сертралином через 2 недели ( $p < 0.001$  и  $p < 0.05$ , соответственно), однако эти различия нивелировались на момент

финальной оценки. Кроме того терапевтические группы агомелатина и сертралина не обнаруживали достоверных различий в показателях «легкость пробуждения» и «целостность поведения» между.

## **8. Анализы в подгруппах объединенных баз данных**

### **8.1 Тяжелая депрессия**

Различия между агомелатином и плацебо у пациентов с тяжелой депрессией (по предопределенному критерию стартового суммарного балла HAMD-17  $\geq 25$ ) оценивались в каждом из исследований 1, 2 и 3,<sup>[40-42]</sup> и во всех исследованиях эти различия оказались достоверными (рисунок 4). В результате мета-анализа объединенных данных этих трех исследований общее различие в суммарных баллах HAMD-17 между агомелатином ( $n = 295$ ) и плацебо ( $n = 296$ ) составило 3.0 балла ( $p < 0.001$ ), причем эти различия увеличивались по мере нарастания стартового суммарного балла HAMD-17: 2.06 ( $p < 0.05$ ) для стартового балла от 22 до 25; 3.31 ( $p < 0.01$ ) для стартового балла от 26 до 27; 3.46 ( $p = 0.001$ ) для стартового балла от 28 до 30; и 4.45 ( $p < 0.05$ ) для пациентов со стартовым баллом  $\geq 30$ .<sup>[57]</sup>

В опубликованном длительном исследовании профилактики рецидивов (исследование 4)<sup>[44]</sup> кумулятивная частота рецидивов за 6 месяцев в подгруппе пациентов с тяжелой депрессией (по критерию стартового суммарного балла HAMD-17  $\geq 25$ ) составила 22.7% в группе агомелатина ( $n = 128$ ) в сравнении с 50.4% в группе плацебо ( $n = 142$ ), при значении HR 0.432 и относительной редукции риска 57% при терапии агомелатином ( $p = 0.001$ ). Эти различия стойко сохранялись на протяжении последующих 10 месяцев. Хотя в первом исследовании профилактики рецидивов (CL3-021<sup>[43]</sup>) различий между группами агомелатина и плацебо обнаружить не удалось, в *post hoc* анализе в подгруппе пациентов с тяжелой депрессией (по критерию стартового суммарного балла HAMD-17  $\geq 25$  и стартового балла CGI  $\geq 5$ ) показано, что применение агомелатина достоверно снижает частоту рецидивов (25.9%) в сравнении с плацебо (41.5%) на протяжении 1 года терапии ( $p = 0.046$ ).

### **8.2 Симптомы тревоги при депрессии**

Симптомы тревоги оценивались в некоторых исследованиях эффективности агомелатина при депрессии с помощью шкалы НАМА;<sup>[45,46]</sup> в других исследованиях отдельно оценивались пункты соматической и психической тревоги шкалы HAMD-17.<sup>[40-42]</sup> В одном исследовании с участием пациентов, соответствующих критериям генерализованного тревожного расстройства (ГТР) балл шкалы НАМА был главным показателем эффективности.<sup>[50]</sup>

В исследовании 1<sup>[40]</sup> агомелатин 25 мг/сут, но не 1 мг/сут или 5 мг/сут, достоверно редуцировал симптомы тревоги (НАМА) в сравнении с плацебо; окончательные различия между

группами составили 3.4 баллов ( $p < 0.05$ ). В результате мета-анализа данных исследований 1,2 и 3<sup>[40-42]</sup> показано, что агомелатин достоверно превосходит плацебо по эффективности редукции баллов подшкалы тревоги в HAMD-17 (0.40 - 0.12 баллов;  $p < 0.001$ ). Кроме того, агомелатин был эффективнее плацебо у пациентов с высоким инициальным уровнем тревоги (стартовый суммарный балл по пунктам психической и соматической тревоги шкалы HAMD-17  $\geq 5$ ) [0.65 - 0.15 баллов;  $p < 0.001$ ]. Причем превосходство агомелатина оставалось достоверным при отдельном анализе пациентов, получавших сопутствующую терапию бензодиазепинами или другими гипнотиками.

В исследовании 5<sup>[45]</sup> финальные баллы НАМА были одинаковыми в группе агомелатина (10.3 - 7.4) и группе венлафаксина (11.1 - 7.6;  $p = 0.327$ ), однако в исследовании 6<sup>[46]</sup> редукция стартового суммарного балла НАМА была достоверно больше в группе агомелатина в сравнении с группой сертралина через 6 недель терапии ( $p < 0.05$ ). В этом исследовании также установлены значимые различия между терапевтическими группами в баллах по пунктам психической и соматической тревоги HAMD-17, равные 1.26 ( $p < 0.05$ ) и 1.00 ( $p < 0.05$ ) баллов, соответственно, в пользу агомелатина в сравнении с сертралином.

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ГТР<sup>[50]</sup> агомелатин 25-50 мг/сут обеспечивал достоверно более выраженную редукцию среднего суммарного балла НАМА в сравнении с плацебо: различия между терапевтическими группами составили 3.28 баллов ( $p < 0.05$ ).

В совокупности представленные данные свидетельствуют, что агомелатин обнаруживает анксиолитические свойства в терапии БДР и ГТР.

## **9. Безопасность и переносимость**

### ***9.1 Связанные с терапией нежелательные явления (СТНЯ) в плацебо-контролируемых исследованиях***

По результатам анализа связанных с терапией нежелательных явлений (СТНЯ) в объединенной базе данных всех опубликованных и неопубликованных плацебо-контролируемых исследований установлено, что профиль безопасности агомелатина не отличается от профиля безопасности плацебо, за исключением головокружения (5.9% против 3.5%;  $p < 0.05$ ) [неопубликованные данные on file]. Здесь же учитывалась общая частота тяжелых и серьезных СТНЯ, ставших причиной отмены терапии (таблица V).

### ***9.2 СТНЯ в исследованиях активными препаратами сравнения***

В двух исследованиях агомелатина, в которых активным препаратом сравнения был венлафаксин,<sup>[45,47]</sup> а также в сравнительном исследовании с сертралином<sup>[46]</sup> агомелатин обнару-

живал хороший профиль безопасности (таблица VI). Особенно следует отметить, что доля пациентов с преждевременной отменой терапии из-за СТНЯ была достоверно ниже при терапии агомелатином в сравнении как с венлафаксином, так и сертралином (исследование 5: 4.2% против 14.9%,  $p = 0.001$ ; исследование 6: 6.7% против 12.5%,  $p = 0.085$ ; исследование 7: 3.7% против 10.8%,  $p < 0.05$ ) [неопубликованные данные on file].

### **9.3 Гастроинтестинальная переносимость**

В анализе объединенных данных по безопасности, включая продленные исследования с продолжительностью до 6 месяцев, частота гастроинтестинальных СТНЯ (тошнота, рвота, диарея и запор) и преждевременной отмены терапии из-за этих СТНЯ (ОТСТНЯ) при терапии агомелатином была такой же, как при назначении плацебо (неопубликованные данные on file) [таблица VII]. В целом частота таких СТНЯ и ОТСТНЯ была ниже у пациентов, получавших агомелатин, в сравнении с пациентами, принимавшими венлафаксин, и в сравнении с объединенной группой пациентов, получавших СИОЗС (пароксетин, флуоксетин или сертралин) [неопубликованные данные on file].

### **9.4 Масса тела**

В анализе объединенных данных за 6 месяцев терапии средние изменения стартовых показателей массы тела составили 0.23 кг при терапии агомелатином ( $n = 1078$ ) в сравнении с 0.24 кг при назначении плацебо ( $n = 245$ ), 0.51 кг при терапии сертралином/пароксетином/флуоксетином (СИОЗС) [ $n = 331$ ] и 0.29 кг при лечении венлафаксином ( $n = 185$ ) [неопубликованные данные on file]. Доля пациентов с клинически значимым увеличением массы тела (по критерию превышения стартового значения на  $\geq 7\%$ ) составила 5.0% при терапии агомелатином в сравнении с 5.7% при использовании плацебо ( $p = 0.632$ ), 8.8% при назначении СИОЗС ( $p < 0.05$ ) и 5.4% при терапии венлафаксином ( $p = 0.856$ ) [неопубликованные данные on file]. Эти предварительные данные свидетельствуют о нейтральности агомелатина в отношении массы тела.

### **9.5 Сердечнососудистая переносимость**

Никаких проблем с сердечнососудистой безопасностью, включая изменения артериального давления или частоты сердечных сокращений, не было зафиксировано в анализе сердечнососудистых нежелательных явлений в полной базе данных по безопасности (неопубликованные данные on file). В специальном исследовании подтверждено, что агомелатин не вызывает удлинения скорректированного интервала QT (неопубликованные данные on file).

### **9.6 Половая функция**

Частота вызванных антидепрессантами половых дисфункций обычно недооценивается при регистрации только спонтанных жалоб пациентов в сравнении с методом структурированной

оценки.<sup>[58]</sup> В исследованиях агомелатина использовались оба метода оценки половых дисфункций.

В анализе объединенных данных всех исследований агомелатина (неопубликованные данные on file) установлено, что частота спонтанно сообщенных СТНЯ в области половых дисфункций у мужчин составила 0.7% в группе агомелатина (n = 3792) в сравнении с 1.1% в группе плацебо (n = 826), 2.4% в группе пациентов, получавших СИОЗС (пароксетин 20 мг/сут, флуоксетин 20 мг/сут или сертралин 50-100 мг/сут, n = 892) и 1.0% в группе пациентов, получавших венлафаксин (75-150 мг/сут, n = 307).

В специальном исследовании 7<sup>[47]</sup> оценивалось влияние агомелатина на половую функцию в сравнении с венлафаксином XR с помощью Вопросника оценки половых эффектов (Sex Effects Questionnaire).<sup>[59]</sup> Пациенты, сохранявшие половую активность при включении в исследование, отмечали достоверно меньше нарушений (по критерию ухудшения на  $\geq 1$  балл) функции влечения и оргазма при терапии агомелатином в сравнении с венлафаксином XR на протяжении 12 недель исследования (таблица VIII). Эти различия оставались достоверными в отдельных анализах мужчин и женщин, хотя снижение «общего удовлетворения» было более отчетливым у женщин: 4.1 % в группе агомелатина в сравнении с 15.3% в группе венлафаксина (p = 0.002).

Также выявлены значимые различия между терапевтическими группами в исследовании 7<sup>[47]</sup> в подгруппе пациентов с сохранной половой активностью при включении, которые в ходе исследования достигли ремиссии депрессивных симптомов (n = 111). Следует отметить 5-кратное различие между терапевтическими группами в долях мужчин, сообщавших о снижении влечения/желания (агомелатин 3.6%, венлафаксин 19.4%; p < 0.01), и в долях женщин с жалобами на нарушение функции оргазма (агомелатин 4.3%, венлафаксин 21.2%; p < 0.0001).<sup>[47]</sup>

Показано, что агомелатин обладает более благоприятным профилем половых дисфункций, чем пароксетин у здоровых мужчин с нормальной половой активностью. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании с участием 92 здоровых добровольцев мужского пола<sup>[49]</sup> половые дисфункции оценивались с помощью Вопросника для оценки связанных с психотропными средствами половых дисфункций (Psychotropic Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSEXDQ)).<sup>[60]</sup>

При финальной послестартовой оценке частота умеренных-тяжелых половых дисфункций составила 4.5% для агомелатина 25 мг/сут, 4.8% для агомелатина 50 мг/сут и 4.3% в группе плацебо (без достоверных различий при сравнении каждой дозы агомелатина с плацебо) против 61.9% в группе пароксетина 20 мг/сут (p < 0.0001 при сравнении каждой дозы агомела-



тина с пароксетином). Суммарные баллы PRSEXDQ составили 0.9 - 0.2 для агомелатина 25 мг/сут, 0.2- 0.9 для агомелатина 50 мг/сут, 0.5 - 1.2 для плацебо и 5.2- 3.6 для пароксетина. И вновь обе дозы агомелатина не обнаруживали достоверных отличий от плацебо, но обнаруживали достоверные различия в сравнении с пароксетином ( $p < 0.0001$  для обеих доз).

Таким образом, данные по спонтанно сообщенным СТНЯ и данные исследования, в которых использовался структурированный инструмент для оценки половой функции, подтверждают высокую переносимость агомелатина в контексте половой функции у пациентов мужского и женского пола, страдающих БДР, а также у здоровых добровольцев мужского пола.

### **9.7 Биологические параметры**

Никаких клинически значимых изменений или различий между группами не было обнаружено в биохимических и гематологических показателях, за исключением сывороточных трансаминаз. Повышение АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза больше верхней границы нормы отмечалось у 1.1 % пациентов, получавших агомелатин, в сравнении с 0.7% пациентов в группе плацебо. Такое повышение трансаминаз было изолированным, преимущественно на первом месяце терапии, не сопровождалось клиническими проявлениями и было полностью обратимым. Такое повышение трансаминаз наблюдалось преимущественно у пациентов, получавших агомелатин в дозе 50 мг/сут, у которых частота этого побочного эффекта (1.39%) была такой же, как при назначении венлафаксина 75-150 мг/сут (1.53%) в соответствии с результатами анализа объединенных данных исследований 5<sup>[44]</sup> и 7<sup>[47]</sup> (неопубликованные данные on file).

### **9.8 Комплаентность к терапии**

Комплаентность пациентов к терапии агомелатином оценивали в рамках очного сравнения с другими антидепрессантами по долям пациентов, продолжавших назначенную терапию в исследованиях 5, 6 и 7.<sup>[45-47]</sup> Доля пациентов, полностью завершивших двойную-слепую 6-месячную терапию, в группе агомелатина не обнаруживали статистически достоверных различий в сравнении с каждой группой активного препарата сравнения (исследование 5:<sup>[45]</sup> 70.3% в группе агомелатина против 61.7% в группе венлафаксина [неопубликованные данные on file]; исследование 7:<sup>[47]</sup> 73.0% в группе агомелатина против 64.7% в группе венлафаксина [неопубликованные данные on file]; исследование 6:<sup>[46]</sup> 64.7% в группе агомелатина против 58.3% в группе сертралина [неопубликованные данные on file]). По результатам мета-анализа данных этих трех исследований доля пациентов, полностью завершивших 6 месяцев терапии, составила 69.4% в группе агомелатина ( $n = 454$ ) в сравнении с 61.5% в объединенной группы всех активных препаратов сравнения ( $n = 465$ ;  $p < 0.05$ ) [неопубликованные данные on file].

### 9.9 Симптомы отмены

Эффекты резкой отмены терапии агомелатином оценивались в специальном рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании<sup>[48]</sup> с использованием пароксетина в качестве активного препарата сравнения. Пациенты рандомизировались для приема агомелатина 25 мг/сут или пароксетина 20 мг/сут в течение 12 недель, по завершении которых респондеры повторно рандомизировались для продолжения терапии или резкой замены на плацебо в течение следующих 2 недель. Симптомы отмены оценивались с помощью Шкалы симптомов и признаков отмены (Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms; DESS) через 1 и 2 недели после замены на плацебо.<sup>[61]</sup>

Через 1 неделю после отмены терапии не отмечалось достоверных различий в баллах DESS между пациентами, продолжавшими прием агомелатина (4.4 - 5.7) и пациентами с заменой агомелатина на плацебо (3.0 - 4.2) ( $p = 0.250$ ). У пациентов с заменой пароксетина на плацебо, напротив, наблюдалось достоверное повышение числа симптомов DESS (7.3 - 7.1) в сравнении с пациентами, продолжившими прием пароксетина (3.5 - 4.1;  $p < 0.001$ ). Восемь симптомов DESS достоверно чаще встречались после отмены пароксетина ( $p < 0.05$ ): инсомния, сновидения, головокружение, мышечная боль, тошнота, диарея, выделения из носа и озноб.

Симптомы отмены также оценивались с помощью шкалы DESS у пациентов с ГТР.<sup>[50]</sup> В этом исследовании доля пациентов с  $>1$  симптомом по DESS после отмены терапии была ниже в группе агомелатина 25-50 мг/сут (39.5%), чем в группе плацебо (43.8%). Среднее число симптомов DESS было одинаковым у пациентов с резкой отменой агомелатина (1.8 - 2.9) и пациентов в группе плацебо (2.0 - 3.5).<sup>[48]</sup> Эти данные позволяют предположить, что агомелатин не вызывает симптомов отмены.

## 10. Обсуждение

Предварительные результаты опубликованных и неопубликованных клинических исследований агомелатина свидетельствуют, что агомелатин соответствует критериям клинической эффективности, определяемым как редукция симптомов в сочетании с малой выраженностью побочных эффектов и стойкой комплаентностью к терапии.<sup>[36,62]</sup> Различия между агомелатином и плацебо в 2.86 балла HAMD-17 в опубликованных исследованиях<sup>[40-42]</sup> и 2.43 балла HAMD-17 в неопубликованных негативных исследованиях (CL3-022)<sup>[43]</sup> сопоставимы с различиями между активными препаратами и плацебо, зафиксированными в исследованиях

антидепрессантов новых поколений. Это касается как СИОЗС (сертралин, циталопрам и пароксетин: разброс от 2.0 до 3.2 баллов HAMD-17), так и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) [дулоксетин 2.7 балла и венлафаксин 3.2 балла].<sup>[63]</sup> Различие между агомелатином и плацебо в долях респондеров, составляющее примерно 15%, также сопоставимо с разницей в долях респондеров между плацебо и современными антидепрессантами и считается клинически значимым.<sup>[64]</sup>

Результаты сравнений с венлафаксином и сертралином свидетельствуют о потенциальном превосходстве агомелатина по разным показателям эффективности, включая ранее развитие терапевтического эффекта и стойкость эффекта при длительной терапии до 6 месяцев. Однако представляется достаточно затруднительным адекватно оценить преимущества одного антидепрессанта в сравнении с другими без объединения данных разных клинических исследований для увеличения объема выборки и мощности анализа. Хотя доказательства превосходства по эффективности редко публикуются в научной литературе, посвященной антидепрессантам, в нескольких мета-анализах выявлены определенные различия между антидепрессантами. В выполненном недавно анализе, включавшем прямые и опосредованные сравнения 12 антидепрессантов новых поколений, мirtазапин, эсциталопрам, сертралин и венлафаксин выделены как четыре наиболее эффективных антидепрессанта, а эсциталопрам, сертралин, бупропион и циталопрам – как антидепрессанты с наилучшими профилями переносимости и минимальными показателями преждевременной отмены.<sup>[65]</sup> Авторы анализа приходят к выводу, что сертралин и эсциталопрам обладают наилучшим балансом эффективности и переносимости. Также получены доказательства превосходства венлафаксина по эффективности в сравнении как с классом СИОЗС в целом, так и флуоксетином в частности.<sup>[62,65-67]</sup> Однако, преимущество венлафаксина основано на показателях ремиссии и не включает переносимость. В свою очередь эсциталопрам превосходит другие СИОЗС (особенно циталопрам) как в эффективности, так и переносимости.<sup>[68]</sup> Эти данные представляют особый интерес, учитывая клинически значимое превосходство агомелатина в сравнении с сертралином и венлафаксином, хотя пока преждевременно делать окончательные суждения о статусе агомелатина относительно других антидепрессантов первого выбора. Очень важным этапом в дальнейшем изучении агомелатина будет оценка его эффективности в сравнении с эсциталопрамом, дулоксетином, мirtазапином и бупропионом.

С другой стороны в современных рекомендациях подчеркивается, что различия в эффективности между антидепрессантами второго поколения настолько малы, что могут не иметь клинической значимости.<sup>[69]</sup> Такое утверждение подтверждается результатами оценки эффективности в исследовании STAR\*D (Последовательные альтернативы в терапии депрессии

[Sequenced Therapy Alternatives to Relieve Depression), в котором в условиях «реальной практики» пациенты с БДР и коморбидными расстройствами получали до 4-х последовательных курсов терапии антидепрессантами. На первом этапе исследования пациентам назначали адекватный курс терапии циталопрамом.<sup>[70]</sup> Затем пациентам, которые не достигли ремиссии, последовательно назначали бупропион, сертралин, венлафаксин или когнитивно-поведенческую терапию. В результатах замены второго этапа не выявлено никаких достоверных различий между методами терапии.<sup>[71,72]</sup> Необходимо дополнительное масштабное исследование эффективности с назначением агомелатина как одного из препаратов сравнения для получения ценной информации, недостающей в современной базе клинических исследований.

Различные показатели, которые обычно не включаются в ранние фазы разработки препаратов, также позволяют собрать дополнительную информацию об агомелатине. Показатели активности-отдыха свидетельствуют о том, что агомелатин способен быстро корректировать нарушения цикла сон/бодрствование.<sup>[45]</sup> Также получены данные о том, что быстрое улучшение сна является предиктором хорошего результата терапии антидепрессантом.<sup>[73]</sup> Большинство СИОЗС и ИОЗСН нарушают сон, а трициклические производные, такие как амитриптилин, тримипрамин, тразодон и мirtазапин, оказывают седативное действие и улучшают сон, но вызывают сонливость в дневное время.<sup>[74,75]</sup> Потенциальное превосходство агомелатина в улучшении ночного сна и уровня бдительности в дневное время в сравнении с другими антидепрессантами, по всей видимости, связано с синергизмом антагонизма к 5-НТ<sub>2C</sub> рецепторам и агонизма к мелатонинергическим рецепторам.<sup>[76,77]</sup>

Нежелательные эффекты, которые обычно развиваются в первые недели терапии, достоверно повышают риск преждевременной отмены антидепрессанта в течение 6 месяцев.<sup>[78]</sup> По данным современных исследований гастроинтестинальные побочные эффекты часто становятся причиной отмены препарата в фазе купирующей терапии, тогда как прибавка в весе и половые дисфункции относятся к частым причинам преждевременной отмены длительной поддерживающей терапии.<sup>[79,80]</sup> Кумулятивная частота связанных с терапией гастроинтестинальных побочных эффектов, прибавки в весе и половых дисфункций за 6 месяцев терапии агомелатином не отличалась от аналогичного показателя при назначении плацебо и была ниже в группах активных препаратов сравнения (неопубликованные данные on file). Эти свойства вероятно могут оказать положительное влияние на комплаентность к длительной терапии агомелатином. Общая частота СТНЯ и нежелательных явлений, ставших причиной преждевременной отмены агомелатина, была такой же, как при использовании плацебо, и ниже в сопоставлении с активными препаратами сравнения.

Индукцированные антидепрессантами половые дисфункции выявляются у 25-80% пациентов.<sup>[81]</sup> Антидепрессанты всех современных классов могут вызывать половые дисфункции,<sup>[82]</sup> однако риск развития таких побочных эффектов выше для препаратов с преимущественно серотонинергическим механизмом действия.<sup>[82-84]</sup> В анализе объединенных данных о связанных с половой функцией нежелательных явлениях в плацебо-контролируемых исследованиях показано, что агомелатин не оказывает влияния на половую функцию (неопубликованные данные on file). В исследовании, специально направленном на оценку половой функции у пациентов с депрессией, сохранивших половую активность, показано превосходство агомелатина над венлафаксином по всем показателям половой функции, как у мужчин, так и у женщин.<sup>[47]</sup> Сходным образом, в исследовании с участием здоровых добровольцев мужского пола, частота половых дисфункций и средние показатели выраженности половых дисфункций при терапии агомелатином были такими же, как в группе плацебо, и достоверно ниже в сравнении с пароксетином.<sup>[49]</sup>

Данные о транзиторном повышении трансаминаз примерно у 1 % пациентов, получавших агомелатин 25-50 мг/сут в клинических исследованиях (большинство получали 50 мг/сут) [неопубликованные данные on file], нашли отражение в рекомендациях периодических тестов функции печени во время терапии агомелатином. Хотя приведенные показатели не выходят за рамки повышения уровней трансаминаз при использовании других психотропных средств, в соответствии с современными рекомендациями целесообразна оценка ферментов печени и метаболических показателей перед началом терапии антидепрессантами.<sup>[7]</sup> В случае агомелатина предполагается оценка трансаминаз при назначении терапии, затем периодические измерения через 6 недель (завершение фазы купирующей терапии), через 12 и 24 недели (в фазе поддерживающей терапии) и далее по клиническим показаниям. Хотя такой подход приводит к небольшому повышению затрат, связанных с кратковременной терапией агомелатином, он позволяет расширить базу данных по фармакобдительности в целях последующего пересмотра необходимости мониторинга функции печени при терапии агомелатином.

Сформированная на сегодня база данных по агомелатину имеет ряд ограничений. Из 8 завершенных исследований в терапии БДР в 4-х получены позитивные результаты оценки эффективности агомелатина, тогда как три оригинальных плацебо-контролируемых исследования и одно исследование профилактики рецидивов признаны неудачными. Такие результаты сопоставимы с клиническими программами развития других ставших стандартными антидепрессантов. В опубликованном недавно US FDA резюме по базам данных препаратов, представленным для регистрации, лишь 51% из указанных в заявках исследований были позитивными.<sup>[85]</sup> Критерии включения пациентов были более строгими в плацебо-

контролируемых исследованиях второй фазы, что способствовало более четкому разграничению агомелатина и плацебо. Также следует отметить, что в позитивных, негативных и неудачных исследованиях наибольшие колебания выявлялись в показателях плацебо респондеров, тогда как показатели терапевтического эффекта агомелатина были сравнительно стабильными. Кроме того, оценки антидепрессивной эффективности агомелатина были дополнительными показателями в исследованиях с активными препаратами сравнения, и соответственно эти исследования не были изначально спланированы для выявления различий между антидепрессантами по этому показателю.

В свете расхождений между данными по терапевтическому эффекту, полученными в научных исследованиях, и истинной эффективностью препаратов в условиях клинической практики, подтвержденных в исследовании STAR\*D,<sup>[70-72]</sup> существует необходимость программы исследований эффективности агомелатина в условиях реальной клинической практики, включая пациентов с БДР и коморбидными психическими расстройствами, получающих комбинированную терапию. Такие исследования также позволят получить дополнительные данные по безопасности, эффективности и лекарственным взаимодействиям при длительной терапии. На сегодня пока нет данных, подтверждающих или опровергающих эффективность или безопасность агомелатина в комбинации с другими антидепрессантами. Хотя агомелатин обладает сравнительно благоприятным фармакологическим профилем, его метаболизм протекает преимущественно при участии цитохрома P450 (CYP) 1A2, а это значит, что мощные ингибиторы CYP1A2, такие как флувоксамин и ципрофлоксацин, способны с высокой долей вероятности могут повышать сывороточную концентрацию агомелатина при сочетанном применении. Следовательно, эти препараты противопоказаны для комбинированной терапии с агомелатином.

Пациенты с БДР испытывают проблемы с соматическим здоровьем, продуктивность в работе и социальных взаимодействиях, которые могут препятствовать выздоровлению. Следовательно, необходимо предусмотреть измерение функциональных показателей в последующих исследованиях агомелатина. На сегодня можно утверждать лишь то, что благоприятное влияние на сон и бдительность в сочетании с минимальными побочными эффектами позволяет предполагать, что применение агомелатина должно сопровождаться значительным улучшением функционирования пациентов.

## 11. Заключение

Современные основанные на математическом моделировании исследования свидетельствуют о необходимости длительной терапии для снижения бремени БДР.<sup>[81]</sup> Соответственно, имен-

но клиническая эффективность терапии, а не просто уровень терапевтического эффекта, будет приоритетным показателем вклада антидепрессанта в снижение общего бремени заболевания. Несмотря на необходимость дополнительного подтверждения накопленных данных агомелатин уже обнаруживает ряд свойств, которые можно считать значительным преимуществом перед используемыми в современной практике антидепрессантами в контексте клинической эффективности.

### **Выражение благодарности**

Авторы выражают благодарность за техническую поддержку д-ру Francoise Picarel, сотруднице Servier, и мисс Niette Yeung из University Health Network, которые помогали в подготовке таблиц, рисунков и выполняли редакторскую правку черновика статьи. Д-р Sidney H. Kennedy не получал финансовой помощи в подготовке данной статьи, но получал гонорары и финансовую поддержку для научных исследований от Международного исследовательского института Сервье (Institute de Recherches Internationales Servier; IRIS). За последние 5 лет он получал гонорары или финансовую поддержку для научных исследований от компаний Advanced Neuromodulation Systems Inc., AstraZeneca, Biovail, Boehringer Ingelheim, Brain Cells Inc., Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Lund-beck, Merck Frosst, Organon, Pfizer, Servier и Wyeth. Sakina Rizvi не имеет никаких конфликтов интересов, непосредственно связанных с данной статьей.

## Список литературы

1. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353: 1819-34
2. Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord* 1997; 45: 5-17
3. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 694-700
4. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS. The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25: 685-98
5. Oquendo MA, Barrera A, Ellis SP, et al. Instability of symptoms in recurrent major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 255-61
6. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1-45
7. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults: III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117 Suppl. 1: S26-43
8. Blier P, Keller MB, Pollack MH, et al. Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: e06
9. Katon W, Rutter C, Ludman EJ, et al. A randomized trial of relapse prevention of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 241-7
10. Kennedy S, McIntyre R, Fallu A, et al. Pharmacotherapy to sustain the fully remitted state. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27: 269-80
11. Kornstein SG, Bose A, Li D, et al. Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1767-75
12. Lepine JP, Caillard V, Bissierre JC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 836-42
13. Paykel ES. Continuation and maintenance therapy in depression. *Br Med Bull* 2001; 57: 145-59
14. Rost K, Nutting P, Smith JL, et al. Managing depression as a chronic disease: a randomised trial of ongoing treatment in primary care. *BMJ* 2002; 325: 934



15. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 5: 293-306
16. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 653-61
17. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, et al. Adherence to anti-depressant treatment among privately insured patients diagnosed with depression. *Med Care* 2007; 45: 363-9
18. Bambauer KZ, Soumerai SB, Adams AS, et al. Provider and patient characteristics associated with antidepressant non-adherence: the impact of provider specialty. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 867-73
19. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe W, et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting: I. Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl. 22: 30-3
20. Katon W, Cantrell CR, Sokol MC, et al. Impact of anti-depressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2497-503
21. Lawrenson RA, Tyrer F, Newson RB, et al. The treatment of depression in UK general practice: selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants compared. *J Affect Disord* 2000; 59: 149-57
22. Lewis E, Marcus SC, Olfson M, et al. Patients' early discontinuation of antidepressant prescriptions. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 494
23. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, et al. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 101-8
24. Eaddy MT, Druss BG, Sarnes MW, et al. Relationship of total health care charges to selective serotonin reuptake inhibitor utilization patterns including the length of anti-depressant therapy: results from a managed care administrative claims database. *J Manag Care Pharm* 2005; 11: 145-50
25. Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, et al. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1128-32
26. Sheehan DV, Eaddy M, Sarnes M, et al. Evaluating the economic consequences of early antidepressant treatment discontinuation: a comparison between controlled-release and immediate-release paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 544-8
27. Sood N, Treglia M, Obenchain RL, et al. Determinants of antidepressant treatment outcome. *Am J Manag Care* 2000; 6: 1327-36

28. Aikens JE, Kroenke K, Swindle RW, et al. Nine-month predictors and outcomes of SSRI antidepressant continuation in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27: 229-36
29. Aikens JE, Nease Jr DE, Klinkman MS. Explaining patients' beliefs about the necessity and harmfulness of anti-depressants. *Ann Fam Med* 2008; 6: 23-9
30. Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA* 2002; 288: 1403-9
31. Zivin K, Kales HC. Adherence to depression treatment in older adults: a narrative review. *Drugs Aging* 2008; 25: 559-71
32. Brown C, Battista DR, Bruehlman R, et al. Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med Care* 2005; 43: 1203-7
33. Maidment R, Livingston G, Katona C. Just keep taking the tablets: adherence to antidepressant treatment in older people in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:752-7
34. Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther* 2003; 25: 2289-304
35. van Geffen EC, van Hulten R, Bouvy ML, et al. Characteristics and reasons associated with nonacceptance of selective serotonin-reuptake inhibitor treatment. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 218-25
36. Nasrallah HA, Targum SD, Tandon R, et al. Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2005; 56: 273-82
37. Fuchs E, Simon M, Schmelting B. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melato-nergic system. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 Suppl. 1: S17-20
38. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, et al. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatoninerbic and serotonergic properties: role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 177: 448-58
39. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxy-tryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 954-64
40. Loci H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninerbic agonist and selective 5-HT<sub>2c</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 239-47
41. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 661-73

42. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 93-100
43. European Medicines Agency. CMHP assessment report for valdoxan [online]. Available from URL: [http:// www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf) H-915-en6.pdf. [Accessed 2009 Nov 20]
44. Goodwin G, Emsley R, Rembry S, et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder, without evidence of a discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1128-37
45. Lemoine P, Guilleminault CAE. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel anti-depressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1723-32
46. Kasper S, Hajak G, Wulff C, et al. Efficacy of the novel anti-depressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle, depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (2): 109-20
47. 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; 28: 329-33
48. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 271-80
49. Montejo A, Prieto N, Terleira A, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers: an 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ-SALSEX scale. *J Psychopharmacol* 2010; 24 (1): 111-20
50. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 561-6
51. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62
52. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9

53. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology: publication ADM 76-338. Rockville (MD): US Department of Health, Education and Welfare, National Institute of Mental Health, 1976: 217-22
54. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50-5
55. Parrott AC, Hindmarch I. Factor analysis of a sleep evaluation questionnaire. *Psychol Med* 1978; 8: 325-9
56. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70
57. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 283-91
58. Bonierbale M, Lancon C, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 114-24
59. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, et al. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 42
60. Montejo AL, Garcia M, Espada M, et al., on behalf of the Spanish work group for the study of psychotropic-related sexual dysfunctions. Psychometric characteristics of the psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire. *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28: 141-50
61. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 77-87
62. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2005; 143: 415-26
63. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, et al. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prev Treat* 2002; 5: 1-14
64. Melander H, Salmonson T, Abadie E, et al. A regulatory apologia: a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 623-7
65. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation anti-depressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746-58
66. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, et al. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 424-34

67. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, et al. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1217-27
68. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 161-75
69. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 149: 734-50
70. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 28-40
71. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231-42
72. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 739-52
73. Staedt J, Hunerjager H, Ruther E, et al. Sleep cluster arousal analysis and treatment response to heterocyclic anti-depressants in patients with major depression. *J Affect Disord* 1998; 49: 221-7
74. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 533-59
75. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005; 65: 927-47
76. Descamps A, Rousset C, Millan MJ, et al. Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin<sub>2C</sub> receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep-wake cycle architecture. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 205: 93-106
77. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, et al. The effect of melatonergic and non-melatonergic antidepressants on sleep: weighing the alternatives. *World J Biol Psychiatry* 2008; 1-13
78. Demyttenaere K, Albert A, Mesters P, et al. What happens with adverse events during 6 months of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors? *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 859-63

79. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, et al. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008; 31: 851-65
80. Papakostas GI. Tolerability of modern antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl. E1: 8-13
81. Williams VS, Baldwin DS, Hogue SL. Estimating the prevalence and impact of antidepressant-induced sexual dysfunction in 2 European countries: a cross-sectional patient survey. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 204-10
82. Clayton AH, Pradko JK, Croft HA, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 357-66
83. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1577-89
84. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 384-97
85. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-60

Таблица I. Исследования агомелатина с плацебо-контролем и активными препаратами сравнения

Исследование, г	Число пациен- тов	Доза агоме- латина (мг/сут)	Препарат сравнения	Активный контроль	Длитель- ность	Выборка	Главный по- казатель эф- фективности	Критерий эффективно- сти	Общий ре- зультат
<b>Эффективность при кратковременной терапии в сравнении с плацебо</b>									
Loo et al., <sup>[40]</sup> 2002 (исследо- вание 1)	711	1, 5 и 25	Плацебо	Пароксетин 20мг/сут	8 недель	БДР и бипо- лярное рас- стройство II типа	HAMD-17	HAMD-17	Позитивный
Olie и Kasper, <sup>[41]</sup> 2007 (исследо- вание 2)	238	25-50	Плацебо	Нет	6 недель 46 недель дополнение	БДР	HAMD-17	HAMD-17	Позитивный
Kennedy и Emsley, <sup>[42]</sup> 2006 (исследование 3)	212	25-50	Плацебо	Нет	6 недель 46 недель дополнение	БДР	HAMD-17	HAMD-17	Позитивный
EPAR, <sup>[43]</sup> 20 08 (CL3-022)	419	25	Плацебо	Флуоксетин 20мг/сут	6 недель 18 недель дополнение	БДР	HAMD-17	HAMD-17	Негативный
EPAR, <sup>[43]</sup> 2008 (CL3-023)	418	25	Плацебо	Пароксетин 20мг/сут	6 недель 18 недель дополнение	БДР	HAMD-17	HAMD-17	Неудачное <sup>a</sup>
EPAR, <sup>[43]</sup> 2008	607	25	Плацебо	Флуоксетин	6 недель	БДР	HAMD-17	HAMD-17	Неудачное <sup>a</sup>

(CL3-024)

20мг/сут

18 недель  
дополнение

**Профилактика рецидивов**

EPAR,<sup>[43]</sup> 2008  
(CL3-021)

367

25

Плацебо

Нет

34 недели  
18 недель  
дополнение

БДР

HAMD-17

HAMD-17

Негативный

Goodwin et al.,<sup>[44]</sup>

2009 (исследо-  
вание 4)

339

25-50

Плацебо

Нет

32-34 недели  
20 недель  
дополнение

БДР

HAMD-17

HAMD-17

Позитивный

Продолжение на следующей странице



Исследование, г	Число пациентов	Доза агоме-латина (мг/сут)	Препарат сравнения	Активный контроль	Длительность	Выборка	Главный показатель эффективности	Критерий эффективности	Общий результат
<b>Эффективность при кратковременной терапии в сравнении с активными препаратами сравнения</b>									
Lemoine и Guilleminault, <sup>[45]</sup> 2007 (исследование 5)	334 <sup>b</sup>	25-50	Венлафаксин 75-150 мг/сут	Нет	6 недель 18 недель дополнение	БДР	LSEQ	Кратковременная терапия: HAMD-17; длительная терапия: CGI	Позитивный
Kasperetal., <sup>[46]</sup> 2010 (исследование 6)	313	25-50	Сертралин 50-100 мг/сут	Нет	6 недель 18 недель дополнение	БДР	Circadian rest-activity cycle	HAMD-17	Позитивный
Kennedy etal., <sup>[47]</sup> 2008 (исследование 7)	277	50	Венлафаксин XR 150 мг/сут	Нет	12 недель 12 недель дополнение	БДР	SEXFX	MADRS	Позитивный
<b>Симптомы отмены</b>									
Montgomery et al., <sup>[48]</sup> 2004	335	25	Плацебо Пароксетин	Нет	12 недель followed by 2	БДР	DESS	MADRS	Позитивный

(иссле-  
дование 8)

20 мг/сут

недель пла-  
цебо substitu-  
tion period

# **Переносимость в контексте половой функции у здоровых добровольцев**

Montejo et al., <sup>[49]</sup> 2008 (иссле- дование 9)	92	25-50	Плацебо	Пароксетин 20 мг/сут	8 недель	Здоровые добровольцы	PRSEXDQ	Неприемле- мо	Позитивный
--	----	-------	---------	-------------------------	----------	-------------------------	---------	------------------	------------

# **Эффективность при кратковременной терапии ГТР в сравнении с плацебо**

Stein et al., <sup>[50]</sup> 2009	121	25-50	Плацебо	Нет	12 недель	ГТР	HAMA	Неприемле- мо	Позитивный
---------------------------------------	-----	-------	---------	-----	-----------	-----	------	------------------	------------

<sup>a</sup> Без различий между активным контролем и плацебо.

<sup>b</sup> Два пациента не были включены в анализ эффективности.

CGI = Шкала общего клинического впечатления; DESS = Симптомы и признаки отмены; EPAR = Европейский отчет общественной оценки (European Public Assessment Report); ГТР = Генерализованное тревожное расстройство; HAMA = Шкала тревоги Гамильтона; HAMD-17 = 17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона; LSEQ = Вопросник для оценки сна Leeds; MADRS = Шкала депрессии Мон-гомери-Асберг; БДР = большое депрессивное расстройство; PRSEXDQ = Вопросник для оценки связанных с психотропными сред-ствами половых дисфункций; SEXFX = Вопросник для оценки половых эффектов; XR = замедленного высвобождения.

Таблица II. Демографические и стартовые характеристики пациентов в общих выборках основных исследований

	CL3- 022 <sup>[43]a</sup>	CL3- 023 <sup>[43]a</sup>	CL3- 024 <sup>[43]a</sup>	CL3- 021 <sup>[43]b</sup> рецидив профи- лактика	Исследо- вание 1 <sup>[40]a</sup>	Исследо- вание 2 <sup>[41]a</sup>	Исследо- вание 3 <sup>[42]a</sup>	Исследо- вание 4 [44]b,o профи- лактика рециди- вов	Исследо- вание 5 <sup>[45]a</sup>	Исследо- вание 6 <sup>[46]a</sup>	Исследо- вание 7 <sup>[47]a</sup>	Исследо- вание 8 [48]a
Число пациен- тов	409	415	604	367	697	235	211	339	332	307	276	335
Возраст, лет	42.5±10.2	40.9±10.6	41.0±10.9	45.7±10.3	42.3±11.0	45.0±11.3	42.5±12.3	43.3±10.6	40.1 ±10.5	43.8±10.2	40.9±10.2	42.4± 13.4
Женщи- ны, %	69.0	74.0	72.6	77.9	66.7	73.2	60.2	74.3	71.1	70.0	71.8	68.1
Рекур- рентный эпизод, %	69.0	71.0	69.3	100	67.0	77.0	76.8	100	56.0	70.7	70.4	68.4
Число эпизодов <sup>1</sup>	2.7±2.2	3.0 ±2.6	3.0 ±3.7	4.4±3.5	3.7±2.7	2.7±1.7	2.6±1.6	3.6±2.1	2.2±1.9	2.9±2.8	2.4±1.4	2.5±1.8
Старто- вый сум-	27.7±3.1	25.9±2.8	26.6±3.3	26.2±2.9	27.4±3.0	27.3±2.7	26.6±2.9	26.8±2.6	26.0±3.3	26.3±2.9	27.9±4.3 (MADRS)	23.0±2.4 (MADRS)

марный

балл

HAMD-

17/

MADRS

CGI-S	5.0±0.6	4.6±0.6	4.7±0.7	4.8±0.7	4.9±0.7	4.9±0.7	4.8±0.7	4.9±0.7	NA	4.7±0.7	4.5±0.6	4.1 ±0.7
-------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	----	---------	---------	----------

<sup>a</sup> Общая выборка.

<sup>b</sup> Выборка рандомизации.

<sup>c</sup> Рандомизированное исследование профилактики рецидивов.

<sup>d</sup> Включая текущий эпизод.

CGI-S = Шкала общего клинического впечатления - Тяжесть; HAMD-17 = 17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона; MADRS = Шкала депрессии Монтгомери-Асберг; NA= неприемлемо.

Таблица III. Эффективность агомелатина и активного препарата сравнения пароксетина в сопоставлении с плацебо по суммарным баллам 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона

Исследование, терапевтическая группа (n)	Стартовое значение	Финальное значение	Различие в сравнении с плацебо	95% CI	p-Value
<b>Исследование 1<sup>[40]</sup> (8 недель)</b>					
Агомелатин 25 мг/сут (135)	27.4 - 2.7	12.8-8.2	2.57	0.15, 4.99	0.034
Плацебо (136)	27.4 - 3.1	15.3-8.9			
Пароксетин 20мг/сут (144)	27.3 - 3.4	13.1 -8.4	2.25	0.22, 4.28	0.030
<b>Исследование 2<sup>[41]</sup> (6 недель)</b>					
Агомелатин 25-50 мг/сут (116)	27.4-2.7	13.7-0.8	3.44	1.63, 5.26	0.001
Плацебо (119)	27.2-2.7	17.1 -0.8			
<b>Исследование 3<sup>[42]</sup> (6 недель)</b>					
Агомелатин 25-50 мг/сут (106)	26.5 - 2.8	14.1 -7.7	2.30	0.28, 4.31	0.026
Плацебо (105)	26.7-3.0	16.5-7.4			

Таблица IV. Эффективность агомелатина при кратковременной и длительной терапии в сравнении с активными препаратами сравнения: доли респондеров и пациентов в ремиссии в соответствии с суммарными баллами 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона (HAMD-17) и баллами Шкалы общего клинического впечатления улучшение (CGI-I)

	Исследование 5 <sup>[45]</sup>	Исследование 6 <sup>[46]</sup>		
	агомелатин 25-50 мг/сут (n = 165)	венлафаксин 75-150 мг/сут (n = 167)	агомелатин 25-50 мг/сут (n = 150)	сертралин 50-100 мг/сут (n = 156)
<b>HAMD-17 % респондеры (редукция стартового балла <math>\geq 50\%</math>)</b>				
6 недель	76.4	70.6	70.0	61.5
Различие	5.8		8.5	
6 месяцев			76.0	63.5
Различие			12.5*	
<b>CGI-I % респондеров (балл = 1 или 2)</b>				
6 недель	87.9	77.8	83.3	76.9
Различие	10.0*		6.4	
6 месяцев	83.0	74.9	78.0	71.2
Различие	8.2		6.9	
<b>HAMD-17 % пациентов в ремиссии (балл <math>\leq 7</math>)</b>				
6 недель	33.3	29.4	32.7	28.8
Различие	3.9		3.8	
6 месяцев			55.3	51.3
Различие			4.1	

**CGI-I % пациентов в ремиссии (балл = 1)**

6 недель	49.1	45.5	46.7	37.8
Различие	3.6		8.9	
6 месяцев	60.0	50.3	56.7	56.4
Различие	9.7		0.3	

---

\* p<0.05.

---

Таблица V. Частота (%): пациенты, обнаруживавшие связанные с терапией нежелательные явления (СТНЯ) в двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследованиях агомелатина длительностью 6-месяцев (неопубликованные данные on file)

	Плацебо (n =998)	Агомелатин 25-50 мг/сут (n = 1120)
<b>Все СТНЯ</b>	56.4	58.1
Тяжелые ЕАЕ <sup>a</sup>	9.7	8.8
Серьезные ЕАЕ <sup>b</sup>	3.5	4.2
СТНЯ, ставшие причиной отмены терапии	7.4	8.5
<b>Наиболее частые СТНЯ (&gt;1 % в группе агомелатина)</b>		
Головная боль	16.7	17.0
Тошнота	7.3	8.2
Головокружение	3.5	5.9
Диарея	3.0	3.8
Инсомния	2.8	3.4
Сонливость	2.4	3.1
Запор	2.3	2.3
Слабость	2.2	2.9
Абдоминальная боль, верхние отде- лы	1.5	2.7
Боль в спине	2.2	2.7
Тревога	1.6	2.6



Гипергидроз	0.9	1.3
Мигрень	0.5	1.3

---

<sup>a</sup> Тяжелые СТНЯ.

<sup>b</sup> Любые медицинские явления, приведшие к смерти, угрожающие жизни, требующие госпитализации или продления текущей госпитализации, приводящие к стойкой или выраженной дезадаптации/инвалидизации или представляющие собой врожденную аномалию/дефект.

Таблица VI. Частота (%): пациенты, обнаруживавшие связанные с терапией нежелательные явления (СТНЯ) и с отменой терапии вследствие нежелательных явлений в исследованиях агомелатина и активными препаратами сравнения

	Исследование 5 <sup>[45]</sup>		Исследование 6 <sup>[46]</sup>		Исследование 7 <sup>[47]</sup>	
	агомелатин	венлафаксин	агомелатин	сертралин	агомелатин	венлафаксин
	25-50 мг/сут	75-150 мг/сут	25-50 мг/сут	50-100 мг/сут	50 мг/сут	150 мг/сут
	(n = 166)	(n = 168)	(n = 152)	(n = 159)	(n = 137)	(n = 139)
Все СТНЯ	67.5	67.9	58.6	56.6	66.4	81.3
Тяжелые СТНЯ	3.6	10.7	10.5	7.6	7.3	8.6
Серьезные СТНЯ	3.6	0.6	2.0	2.5	3.7	2.9
Отмена вслед- ствие СТНЯ	4.2	14.9	6.7	12.6	3.7	10.8

Таблица VII. Частота (%): пациенты, обнаруживавшие гастроинтестинальные связанные с терапией нежелательные явления (СТНЯ) и нежелательные явления, послужившие причиной отмены терапии: интегративный анализ безопасности за 6 месяцев (неопубликованные данные on file)

	Плацебо (n = 826)		Агомелатин (n = 3792)		СИОЗС <sup>a</sup> (n = 892)		ИОЗСН <sup>b</sup> (n = 307)	
	СТНЯ	ОТСТНЯ	СТНЯ	ОТСТНЯ	СТНЯ	ОТСТНЯ	СТНЯ	ОТСТНЯ
Тошнота	8.1	1.0	6.7	0.6	12.4	1.7	20.2	3.9
Рвота	1.3	0.4	1.2	0.1	2.6	0.7	4.6	0.7
Диарея	3.0	0.1	3.2	0.1	6.6	0.5	2.9	
Запор	2.7	0.1	2.3	0.1	2.2	0.2	5.5	

<sup>a</sup> Анализ объединенных данных пациентов, получавших пароксетин 20 мг/сут, флуоксетин 20 мг/сут и сертралин 50-100 мг/сут.

<sup>b</sup> Венлафаксин 75-150 мг/сут.

ИОЗСН = ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; СИОЗС = селективный ингибитор обратного захвата серотонина; ОТСТНЯ = СТНЯ, ставшее причиной отмены терапии.

Таблица VIII. Частота (%): ухудшение (редукция стартового значения на  $\geq 1$  балл в каждой категории) половой функции в соответствии с показателями Вопросника для оценки половых эффектов у пациентов с сохранной половой активностью на момент включения в исследование 7<sup>[47]</sup>

Категория	Агомелатин 50 мг/сут (n =103)	Венлафаксин 150 мг/сут (n =90)	Значение p
Влечение	6.6	16.4	<0.0001
Возбуждение	9.2	11.4	0.322
Оргазм	9.1	18.5	0.001
Общее удовлетворение	4.9	12.8	0.005
Суммарный балл	8.2	15.2	<0.0001

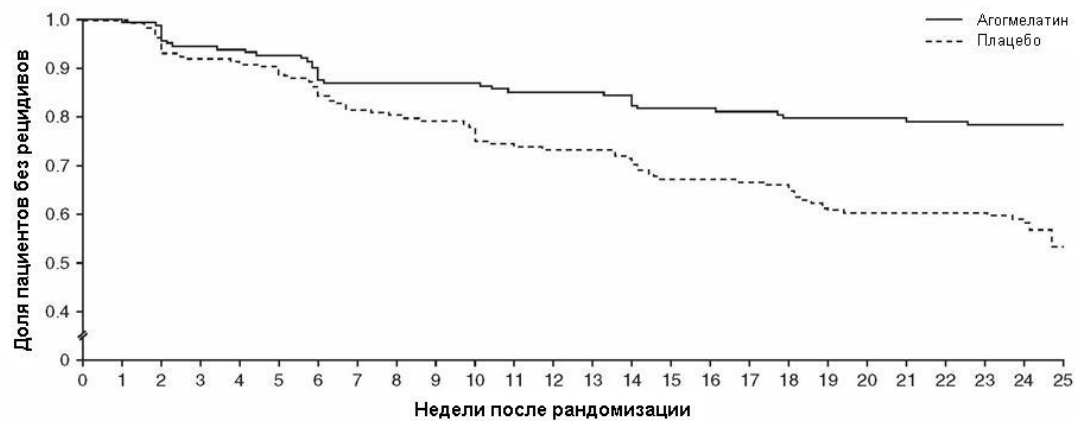


Рисунок. 1. Время до рецидива у пациентов, получавших агомелатин ( $n = 165$ ) и плацебо ( $n = 174$ ) за 6 месяцев двойной-слепой терапии. Расчет выживаемости Kaplan-Meier, исследование 4.<sup>[44]</sup>

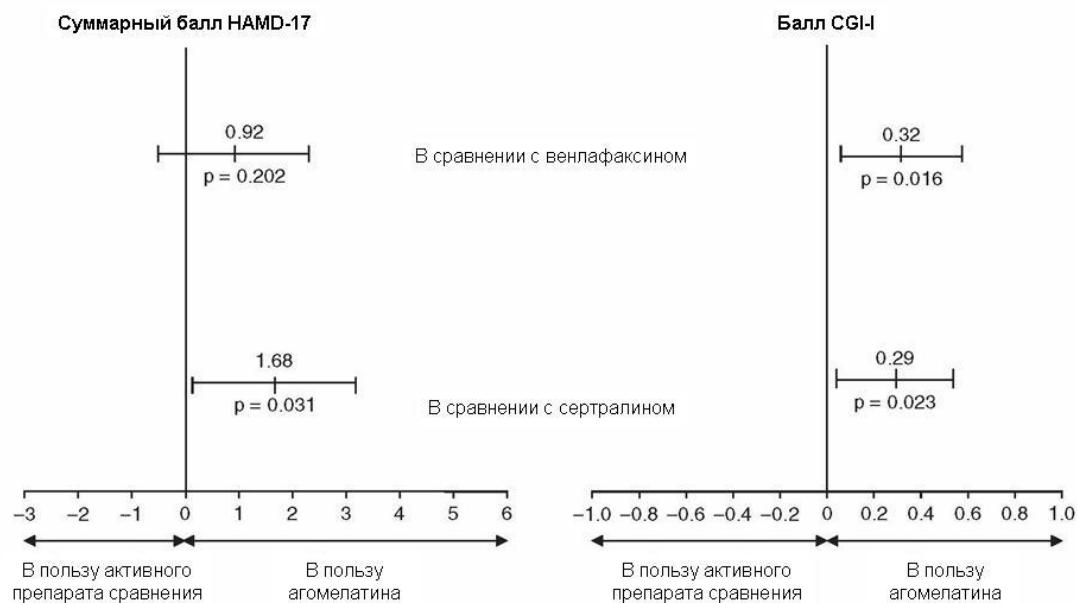


Рисунок. 2. Эффективность агомелатина при кратковременной терапии в сопоставлении с активными препаратами сравнения венлафоксином и сертралином в соответствии с суммарными баллами 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона (HAMD) и баллами Шкалы общего клинического впечатления - Улучшение (CGI-I). В исследовании 5<sup>[45]</sup> агомелатин (n = 165) сравнивался с венлафоксином (n = 167); в исследовании 6<sup>[46]</sup> агомелатин (n = 150) сравнивался с сертралином (n = 156).

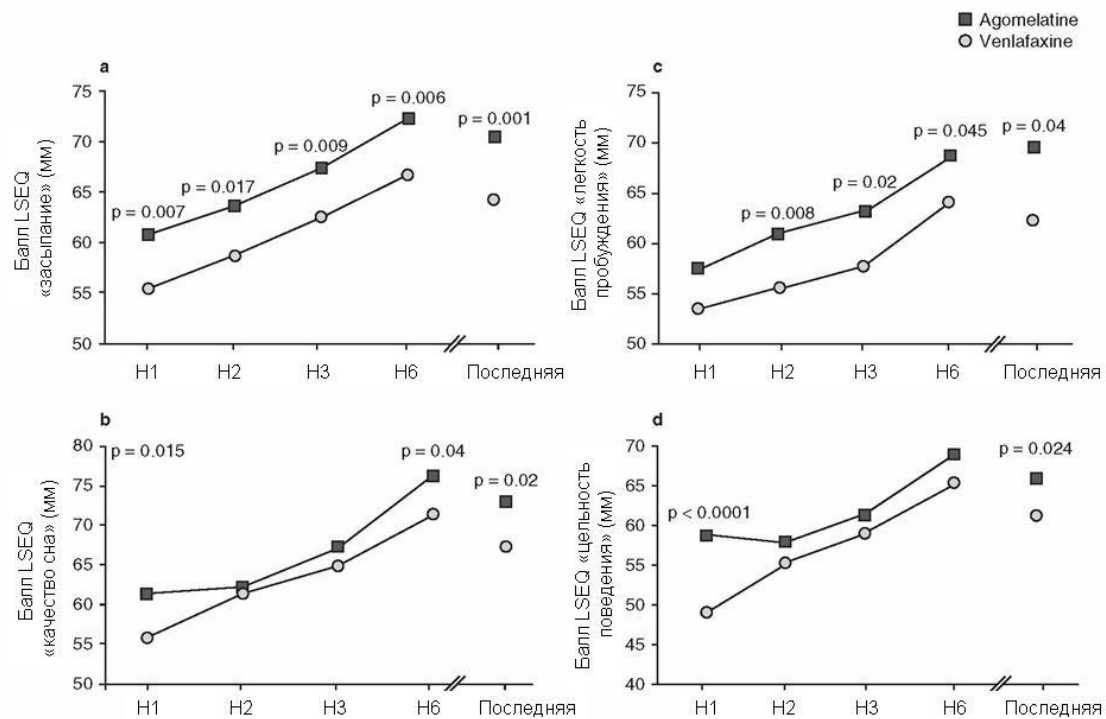


Рисунок. 3. Улучшение субъективных показателей сна при терапии агомелатином ( $n = 165$ ) в сравнении с венлафоксином ( $n = 167$ ) по показателям Вопросника для оценки сна Leeds (LSEQ) в исследовании 5.<sup>[45]</sup> Н = неделя.

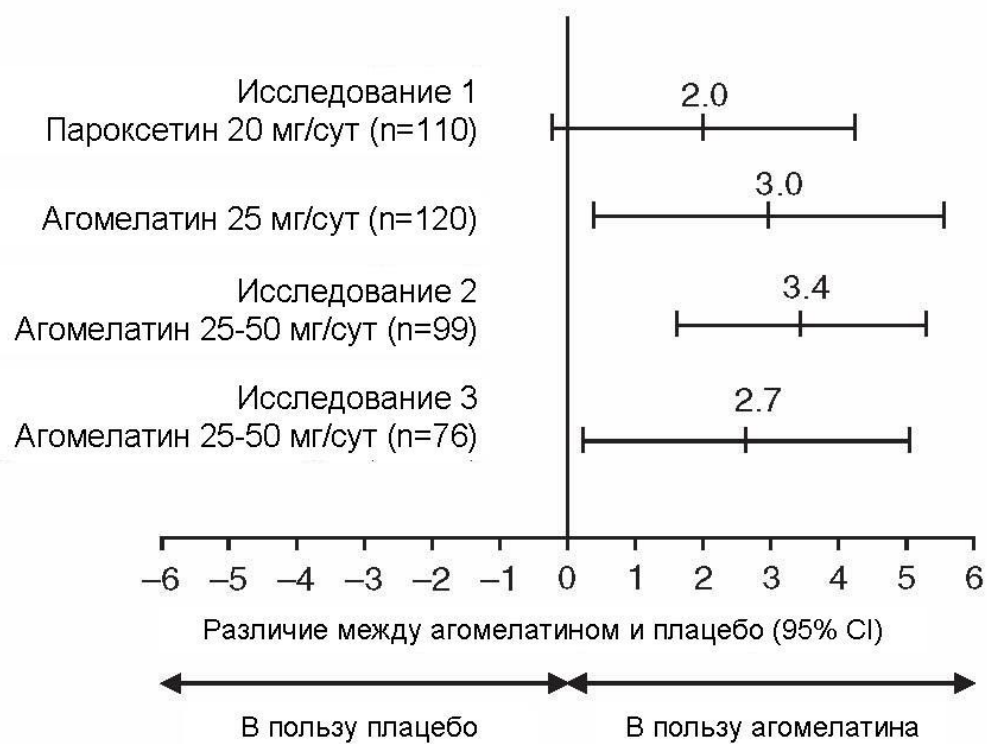


Рисунок. 4. Эффективность агомелатина в сравнении с плацебо у пациентов с «тяжелой депрессией» (стартовый суммарный балл 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона  $\geq 25$ ) в трех рандомизированных исследованиях: 1 ( $p = 0.024$ ); 2 ( $p < 0.001$ ); и 3 ( $p = 0.024$ ).<sup>[40-42]</sup>