

**Агомелатин в терапии большого депрессивного расстройства:  
8-недельное, мультицентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование**

Agomelatine in the Treatment of Major Depressive Disorder: An 8-Week, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Stephen M. Stahl, MD, PhD; Maurizio Fava, MD; Madhukar H. Trivedi, MD; Angelika Caputo, PhD; Amy Shah, PharmD; и Anke Post, MD

*J Clin Psychiatry. 2010*

**Цель:** Оценить эффективность, безопасность и переносимость агомелатина в фиксированных дозах 25 и 50 мг/сут в терапии амбулаторных пациентов с умеренным-тяжелым большим депрессивным расстройством (БДР) в сравнении с плацебо.

**Метод:** В данном 8-недельном мультицентровом двойном-слепом с параллельными группами исследовании пациенты с БДР по критериям DSM-IV методом рандомизации распределялись (1:1:1) для однократного суточного приема агомелатина 25 мг, агомелатина 50 мг или плацебо. Главным показателем эффективности было изменение стартового балла 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона (HDRS<sub>17</sub>) по оценке клинициста на 8-й неделе терапии; другие показатели эффективности включали доли пациентов с клинической ремиссией и эффектом (в соответствии с показателями HDRS<sub>17</sub>), баллы Шкалы общего клинического впечатления, баллы Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), субъективные показатели сна и общее качество жизни. Исследование проводилось с декабря 2006 г. по январь 2008 г.

**Результаты:** Агомелатин 25 мг/сут был эффективнее плацебо на протяжении всего периода терапии в соответствии с динамикой суммарного балла HDRS<sub>17</sub> ( $P = 0.01$ ) в сравнении с плацебо, тогда как при назначении агомелатина 50 мг/сут, статистически достоверная редукция суммарного балла HDRS<sub>17</sub> отмечалась со 2-й до 6-й недели лечения, но не на 8-й неделе терапии ( $P = 0.144$ ). В группе пациентов, получавших агомелатин 25 мг/сут, зафиксированы достоверно более высокие доли пациентов с клиническим эффектом ( $P = 0.013$ ), клинической ремиссией ( $P = 0.07$ ) и улучшением баллов Шкала общего клинического впечатления-Улучшение ( $P = 0.065$ ) в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. Не обнаружено статистически достоверных различий между пациентами, получавшими агомелатин 50 мг/сут, и пациентами из группы плацебо по показателям клинического эффекта ( $P = 0.116$ ) или клинической ремиссии ( $P = 0.457$ ). Терапия агомелатином 25 мг/сут обеспечивала досто-

верно более выраженное улучшение показателей HADS, качества сна и качества жизни в сравнении с плацебо. При использовании в обеих дозах агомелатин был безопасным и хорошо переносился пациентами, хотя в группе агомелатина 50 мг/сут отмечалось клинически значительное повышение аминотрансфераз.

**Заключение:** Агомелатин 25 мг/сут был эффективен в терапии пациентов с умеренным-тяжелым БДР и характеризовался безопасностью и хорошей переносимостью. Агомелатин 50 мг/сут обеспечивал антидепрессивный эффект до 6-й недели лечения и также был безопасным и хорошо переносился.

Большое депрессивное расстройство (БДР) является наиболее распространенным аффективным расстройством и сопряжено с тяжелым экономическим бременем и человеческими страданиями, включая снижение качества жизни (QoL), нарушения функционирования и повышенный уровень смертности. В соответствии с современными прогнозами к 2020 году депрессивное расстройство займет второе место среди лидирующих причин болезненности во всем мире.<sup>1</sup> Распространенность БДР на протяжении жизни в Соединенных Штатах составляет примерно 16.6%.<sup>2</sup> Менее четверти пациентов получают корректный диагноз и адекватную терапию.<sup>3</sup> Кроме того, многие из пациентов, которым назначается корректная фармакотерапия доступными препаратами, все же не получают адекватного лечения вследствие недостаточной комплаентности, плохой переносимости и низкой эффективности.

БДР часто обнаруживает хроническое и рекуррентное течение. У пациентов, перенесших 1 или 2 депрессивных эпизода, вероятность рецидивов варьирует от 55% до 90%. Более чем у 80% пациентов, перенесших второй эпизод и не получающих терапии, развивается третий эпизод в течение 3-х лет.<sup>4</sup>

Основными средствами современной фармакологической терапии депрессии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина<sup>5,6</sup> и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина,<sup>7</sup> обеспечивающие рациональный выбор метода лечения. Однако эти препараты эффективны не у всех пациентов и часто вызывают нежелательные побочные эффекты, такие как прибавка в весе и половые дисфункции. Недостаточная эффективность и нежелательные явления (НЯ) при использовании этих антидепрессантов часто становятся причиной преждевременной отмены терапии.<sup>8</sup> Даже при последовательной смене нескольких курсов терапии лишь небольшая часть пациентов остается без симптомов.<sup>9</sup> Соответственно сохраняется актуальность разработки новых антидепрессантов с более высокой эффективностью и улучшенной переносимостью.

При некотором упрощении нейробиологии БДР считается, что моноаминергические пути в центральной нервной системе, особенно с участием серотонина (5-НТ) и норадреналина, связаны со многими симптомами БДР.<sup>10</sup> Более современные подходы к нейробиологии депрессии предусматривают оценку роли гормонов стресса, нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, изменений в циркадианной системе (например, ритмы сон-бодрствование), изменений в нейропептидных механизмах и влияния на нейрогенез в определенных регионах центральной нервной системы.<sup>10-14</sup>

Перспективный подход к разработке инновационного антидепрессанта основан на данных о том, что дисрегуляция циркадианных ритмов является ключевым признаком аффективных расстройств.<sup>15-17</sup> Наиболее типичными проявлениями циркадианных нарушений являются расстройства сна, которые выявляются примерно у 80% пациентов с депрессией.<sup>18,19</sup>

Агомелатин является инновационным антидепрессантом с уникальным фармакологическим профилем – агонизм к МТ<sub>1</sub> и МТ<sub>2</sub> рецепторам и антагонизм к 5-НТ<sub>2C</sub> рецепторам – который сочетает хронобиотическую активность со способностью усиливать функцию нейротрансмиттеров.<sup>6</sup> Агомелатин повышает моноаминергическую нейротрансмиссию (норадреналин и дофамин) в префронтальной коре, что, как было показано в экспериментальных исследованиях, связано с антидепрессивным эффектом у животных, предположительно вследствие антагонизма к 5-НТ<sub>2C</sub> рецепторам.<sup>20</sup> Влияние агомелатина на медленноволновый сон,<sup>21,22</sup> которое может быть опосредовано 5-НТ<sub>2C</sub> антагонизмом и агонизмом агомелатина к мелатонинергическим рецепторам, вносит вклад в такие эффекты агомелатина, как нормализация нарушенных циркадианных ритмов и коррекция нарушений сна.<sup>23</sup> Такой механизм действия рассматривается как инновационный подход к терапии БДР.<sup>20,24,25</sup> Антидепрессивные и анксиолитические свойства агомелатина установлены в клинических исследованиях<sup>26</sup> и на преклинических моделях депрессии у животных.<sup>27,28</sup>

Агомелатин не вызывает прибавки в весе<sup>29</sup> и половых дисфункций, обнаруживая сходный с бупропионом профиль переносимости, что может быть обусловлено повышением выброса норадреналина и дофамина.<sup>24,30</sup> Агомелатин не вызывает симптомов отмены,<sup>31</sup> а также улучшает засыпание и качество сна у больных депрессией.<sup>19</sup> По уровню эффективности агомелатин как минимум сопоставим с современными антидепрессантами, но значительно превосходит их более благоприятным профилем НЯ.<sup>32,33</sup> Недавно агомелатин был зарегистрирован в Европейском Сообществе для терапии пациентов с БДР.

В данном исследовании оценивалась эффективность, безопасность и переносимость агомелатина в фиксированных дозах (25 мг и 50 мг однократно в сутки) в терапии амбулаторных пациентов с умеренным-тяжелым БДР в сравнении с плацебо.

## МЕТОД

8-недельное, рандомизированное, двойное-слепое, с фиксированными дозами, плацебо-контролируемое, мультицентровое, с параллельными группами исследование проводилось в Соединенных Штатах с декабря 2006 г. до января 2008 г. в соответствии с принципами Качественной клинической практики и Хельсинской декларации 2002 года. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами каждого центра. В настоящей статье представлены результаты двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования. Все участники дали письменное информированное согласие.

### Таблица 1. Критерии включения и исключения

#### Критерии включения

Подписание информированного согласия до выполнения любых оценок

Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет

Диагноз БДР, единичный или рекуррентный эпизод по критериям *DSM-IV*

Суммарный балл  $IVR HDRS_{17} \geq 20^a$

Суммарный балл  $HDRS_{17}$  по оценке клинициста  $\geq 22^a$

Балл  $CGI-S \geq 4^a$

#### Критерии исключения

Редукция скринингового суммарного балла  $HDRS_{17}$  более чем на 20% на момент стартовой оценки ( $IVR$  или по оценке клинициста)

В анамнезе

Биполярное расстройство (I или II типа), шизофрения, шизоаффективное расстройство, расстройство пищевого поведения, обсессивно-компульсивное расстройство, любое другое текущее расстройство по Оси I по критериям *DSM-IV*

Суицидальные попытки или суицидальные тенденции в течение последних 6 месяцев до скрининга

Сердечная недостаточность с дисфункцией левого желудочка

Позитивный серологический тест на вирусный гепатит и патология печени в анамнеза

На скрининге

Злоупотребление психоактивными веществами или алкоголем, либо зависимость в последние 3 месяца<sup>b</sup>

Систолическое артериальное давление  $\geq 165$  мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление  $\geq 95$  мм рт. ст.<sup>a</sup>

Нестабильная стенокардия<sup>a</sup>

Инфаркт миокарда и/или цереброваскулярное явление или инсульт<sup>c</sup>

Синдром удлиненного QT или QTc  $\geq 450$  мсек (мужчины) или  $\geq 470$  мсек (женщины)<sup>c</sup>

Позитивные результаты лекарственного скрининга мочи<sup>c</sup>

#### Сопутствующая терапия

Применение психоактивных препаратов после скринингового визита

Применение препаратов с известными психотропными свойствами (включая, но не ограничиваясь, мелатонин, сусло Св. Джона, омега жирные кислоты)

Терапия другими экспериментальными препаратами в течение 30 дней до скрининга

Любая психотерапия в течение 30 дней до скрининга или в течение исследования

Электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, вагусная стимуляция в течение 3-х месяцев до скрининга

#### Разное

Пациенты женского пола с сохранной детородной функцией, не использующие эффективных методов контрацепции, в периоде лактации или с позитивными результатами сыровоточного теста на беременность, либо теста мочи на беременность по данным стартовых оценок

Любое значимое заболевание, которое может препятствовать участию в исследовании и/или оценкам исследования

Два и более документально зафиксированных неэффективных курса терапии текущего депрессивного эпизода зарегистрированными антидепрессантами<sup>d</sup>

Аномальные показатели лабораторных анализов на скрининге, оцениваемые исследователем как клинически значимые

Пациенты, которые по оценке исследователя, будут не способны завершить исследование или не будут достаточно комплаентными к процедурам исследования, а также пациенты, занятые на сменной работе

<sup>a</sup>На скрининге и стартовом визите.

<sup>b</sup>В течение последних 6 месяцев.

<sup>c</sup>На скрининге.

<sup>d</sup>Период минимум 4 недели, в течение которых пациент получал адекватную дозу антидепрессанта.

Сокращения: CGI-S = Шкала общего клинического впечатления-Тяжесть заболевания, HDRS<sub>17</sub> = 17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона, IVR=интерактивная голосовая система, БДР = большое депрессивное расстройство.

## **Выборка исследования**

В исследование включались пациенты с диагнозом БДР по критериям *DSM-IV*<sup>34</sup>. Критерии включения и исключения представлены в Таблице 1. По завершении предрандомизационного периода длительностью до 14 дней 503 пациента из 49 центров методом рандомизации распределялись (1:1:1) для терапии агомелатином 25 мг/сут, агомелатином 50 мг/сут или плацебо в течение 8 недель. Препарат исследования назначался для перорального приема примерно за 1 час перед сном.

## **Показатели эффективности и безопасности**

Плановые оценки эффективности и безопасности проводились на скрининговом визите (неделя от -2 до -1), на стартовом визите и визита, в фазе двойной-слепой терапии на неделях 1, 2, 3, 4, 6 и 8 (или преждевременное исключение) а также на неделе 9 (катамнез). Главным показателем эффективности было изменение стартового суммарного балла 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона ( $HDRS_{17}$ ) на неделе 8 по оценке клинициста.<sup>35</sup> В каждом центре шкала  $HDRS_{17}$  заполнялась сертифицированным оценщиком.

Дополнительные показатели эффективности и тяжести включали баллы 7-пунктовой Шкалы общего клинического впечатления-Улучшение ( $CGI-I$ ),<sup>36</sup> доли пациентов с клиническим улучшением, которое определялось по критерию 1 или 2 балла (1 = очень выраженное улучшение; 2 = выраженное улучшение) по шкале  $CGI-I$ . Клинический эффект квалифицировался у пациентов с редукцией стартового суммарного балла  $HDRS_{17}$  по оценке клинициста на минимум 50%, клиническая ремиссия определялась как суммарный балл  $HDRS_{17} \leq 7$  по оценке клинициста на неделе 8. Кроме того оценивалось изменение стартовых баллов подшкал  $HDRS_{17}$  (шкала Maier, тревога, заторможенность и сон) на 8-й неделе. Для оценки тяжести состояния использовалась 7-пунктовая Шкала общего клинического впечатления-Тяжесть заболевания ( $CGI-S$ ). Дополнительные *post hoc* анализы для подтверждения результатов главного анализа включали анализ изменения суммарного балла  $HDRS_{17}$  за вычетом баллов по пунктам нарушений сна (ранняя инсомния, средняя инсомния и раннее утреннее пробуждения) и анализ изменения балла по пункту 1 шкалы  $HDRS_{17}$  (депрессивное настроение) по визитам и на неделе 8.

Субъективные показатели сна (засыпание и качество сна) измерялись с помощью Вопросник для оценки сна Leeds ( $LSEQ$ ; Leeds Сон Evaluation Questionnaire),<sup>37</sup> 10-пунктового инструмента для самооценки пациентами, состоящего из визуальных аналоговых шкал. Для анализа самооценки пациентами эффективности терапии использовалось изменение стартового суммарного балла, а также стартовых баллов депрессии и тревоги Госпитальной шкалы тревоги

и депрессии (HADS)<sup>38</sup> на неделе 8. Оценка функционирования и QoL была основана на изменении стартовых суммарных баллов Шкала дезадаптации Шихана (SDS; Sheehan Disability Scale) на неделе 8,<sup>39</sup> которая предназначена для самооценки пациентом дезадаптации в трех областях жизни – профессиональной, социальной и семейной, а также Шкала оценки QoL при депрессии (QLDS; QoL in Depression Scale)<sup>40</sup> – вопросник для самооценки QoL, специфичный для депрессии.

Нежелательные явления, серьезные нежелательные явления (СНЯ) и случаи беременности отслеживались и регистрировались на протяжении всего периода исследования. Оценки безопасности также включали физикальное обследование (проводилось на скрининге и неделе 8/визите раннего исключения), витальные показатели, индекс массы тела, лабораторные анализы и параметры электрокардиограммы (регистрировались на скрининге, стартовом визите и на протяжении всего исследования). Данные по нежелательным явлениям были получены с помощью неструктурированного глобального метода, противоположного стандартизованному списку.

Клинические лабораторные образцы анализировались в центральной лаборатории, значимые отклонения сообщались исследователям. Наряду с рутинными образцами крови и мочи проводились дополнительные послестартовые тесты функции печени, включая концентрации аспартат аминотрансферазы (АСТ), аланин аминотрансферазы (АЛТ),  $\gamma$ -глутамил трансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы и билирубина, которые проводились на 2, 4, 6 и 8 неделе/визите раннего исключения.

### **Статистика**

Расчеты объема выборки и мощности выполнялись в соответствии с главным показателем (изменение стартового суммарного балла HDRS<sub>17</sub> на неделе 8) с помощью 2-сторонних  $t$  тестов. Допуская минимальный клинически значимый терапевтический эффект на уровне 3.0 и стандартное отклонение для главного показателя на уровне 8.0 в сумме потребуется 490 доступных для оценки пациентов (по 163 в каждой терапевтической группе), чтобы обеспечить минимум 90% мощности для опровержения минимум 1 нулевой гипотезы об отсутствии различий в эффективности между группами агомелатина и плацебо с помощью процедуры Hochberg<sup>41</sup> с общей  $\alpha$  равной 5%. Мощность отдельных сравнения каждой дозы агомелатина с плацебо составит 87% на 2.5% уровне  $\alpha$ .

Для коррекции множественности в главном анализе эффективности использовалась процедура Hochberg. Если наибольшее значение  $P$  было  $< 0.05$ , обе нулевые гипотезы считались опровергнутыми. Если наибольшее значение  $P$  было  $> 0.05$ , соответствующая нулевая гипотеза не опровергалась и процедура продолжалась для меньших значений  $P$ . Что касается

меньших значений  $P$ , соответствующая нулевая гипотеза опровергалась если  $P < 0.025$  и ни одна из нулевых гипотез не опровергалась, если  $P > 0.025$ .

Анализы эффективности проводились на материале общей выборки терапии (intention-to-treat; ITT), в которую включались все рандомизированные пациенты, получившие минимум 1 дозу препарата исследования и прошедшие минимум 1 послестартовую оценку суммарного балла HDRS<sub>17</sub>. Однако 3 рандомизированных пациента были исключены из ITT и выборки безопасности данного исследования, поскольку они были последовательно рандомизированы во второе текущее исследование агомелатина.

Дескриптивная обобщающая статистика использовалась для количественных переменных, а частоты и доли рассчитывались для качественных переменных. Кроме того рассчитывались 2-сторонние 95% CI и значения  $P$  для различий между каждой дозой агомелатина и плацебо. Для каждой из двух доз агомелатина тестировались следующие нулевые гипотезы: отсутствие различий между агомелатином и плацебо в изменениях стартовых суммарных баллов HDRS<sub>17</sub> на неделе 8 (метод замещения недостающего значения предыдущим [LOCF]). Тесты гипотез были 2-сторонними и основывались на различиях между каждой из двух доз агомелатина и плацебо в модели ковариационного анализа (ANCOVA), в которой терапия, объединенный центр и стартовый суммарный балл HDRS<sub>17</sub> учитывались как поясняющие переменные (фиксированные эффекты).

Сходные анализы проводились для оценки влияния терапии на баллы подшкал HDRS<sub>17</sub> (Maier, тревога, заторможенность и сон), балл пункта 1 шкалы HDRS<sub>17</sub> (депрессивное настроение) и суммарный балл HDRS<sub>17</sub> за вычетом 3 пунктов нарушений сна. Доли пациентов с клиническим улучшением, эффектом и ремиссией анализировались методом логистической регрессии с учетом терапии и стартового суммарного балла HDRS<sub>17</sub> в качестве поясняющих переменных. Баллы шкалы CGI-S на неделе 8 (LOCF) анализировались с помощью теста Cochran-Mantel-Haenszel блоками из объединенных центров с учетом среднего статистического балла порядкового эффекта. Изменения суммарного стартового балла HADS и стартовых баллов подшкал HADS, суммарных баллов SDS и QLDS на неделе 8 (LOCF) анализировались в модели ANCOVA аналогично анализу главного показателя эффективности с учетом терапии и объединенного центра в качестве фиксированных эффектов. Кроме того, соответствующие стартовые баллы включались в модель в качестве поясняющих переменных. Баллы категорий LSEQ на неделе 8 (LOCF) анализировались в модели ANCOVA с учетом терапии, объединенного центра и стартового суммарного балла HDRS<sub>17</sub> в качестве поясняющих переменных (фиксированные эффекты).



Для оценки различий между терапевтическими группами как функции времени в качестве дискретной переменной анализ чувствительности главного показателя эффективности с помощью модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM), которая учитывала эффекты терапевтической группы, объединенного центра, стартового суммарного балла HDRS<sub>17</sub>, визита и взаимодействия между терапевтической группой и визитом. Дополнительные анализы чувствительности включали, в том числе, анализы «по визитам» и «по случаям» (данные не представлены).



**Рисунок 1. Распределение пациентов и выборки для анализов**

Сокращения: ITT = общая выборка терапии (intent-to-treat), БДР = большое депрессивное расстройство

**Таблица 2. Стартовые демографические показатели по терапевтическим группам (N = 503)<sup>a</sup>**

Демографический показатель	Агомелатин 25 мг/сут (n=168)	Агомелатин 50 мг/сут (n = 169)	Плацебо (n=166)
Возраст, n (%)			
< 45 лет	84 (50.0)	83 (49.1)	86 (51.8)
От 45 до < 65 лет	80 (47.6)	83 (49.1)	72 (43.4)
≥ 65 лет	4 (2.4)	3 (1.8)	8 (4.8)
Возраст, среднее (SD)	43.2 (11.82)	43.8 (11.96)	43.0 (13.11)
Пол, n (%)			
Женский	114 (67.9)	108 (63.9)	107 (64.5)
Мужской	54 (32.1)	61 (36.1)	59 (35.5)
Раса, n (%)			
Кавказская	124 (73.8)	131 (77.5)	123 (74.1)
Черная	31 (18.5)	25 (14.8)	30 (18.1)
Азиатская	5 (3.0)	4 (2.4)	3 (1.8)
Другая	8 (4.8)	9 (5.3)	10 (6.0)
Число предыдущих эпизодов БДР, среднее (SD) <sup>b</sup>	5.6 (8.45)	5.7 (7.91)	4.9 (6.14)
Суммарный балл HDRS <sub>17</sub> , среднее (SD) <sup>c</sup>	26.8 (3.28)	26.8 (3.35)	26.4 (2.92)

<sup>a</sup> Всего было рандомизировано 503 пациента.

<sup>b</sup> Выборка безопасности. Агомелатин 25 мг/сут, n = 163; агомелатин 50 мг/сут, n = 161; плацебо, n = 164.

<sup>c</sup> Общая выборка терапии. Агомелатин 25 мг/сут, n = 158; агомелатин 50 мг/сут, n = 161; плацебо, n = 163.

Сокращения: HDRS<sub>17</sub> = 17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона, БДР = большое депрессивное расстройство.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном исследовании скрининг прошли 1176 пациентов, из них было рандомизировано 503 пациента. Из 503 рандомизированных пациентов 76.9% среди распределенных в группы

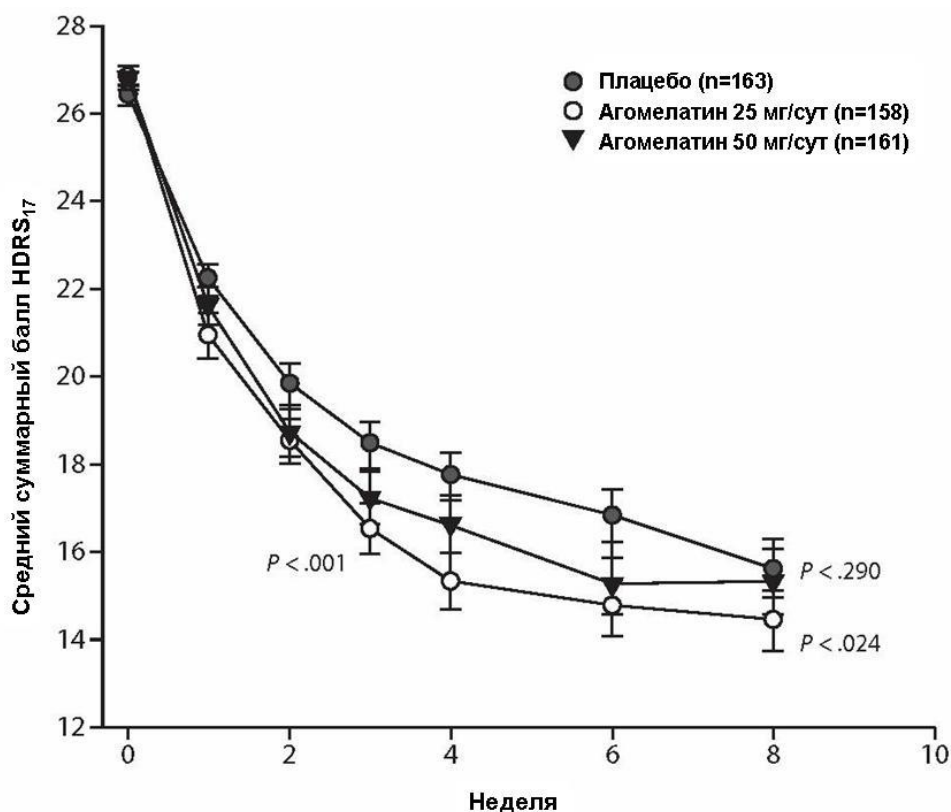
агомелатина и 80.1% среди распределенных в группу плацебо завершили исследование (Рисунок 1). Главными причинами исключения из исследования были обстоятельства из категории «другие» (преимущественно несоответствие критериям HDRS<sub>17</sub> по оценкам интерактивной голосовой системы) и неприемлемые лабораторные показатели, которые препятствовали отбору 49.9% и 27.6% скринированных пациентов, соответственно.

Терапевтические группы были хорошо сбалансированными по стартовым демографическим характеристикам (Таблица 2). Средний возраст всех пациентов составил 43.3 года. Большинство пациентов были женского пола (65.1%) и кавказской расы (75.1%). Средний ( $\pm$  SD) стартовый суммарный балл HDRS<sub>17</sub> был 26.6 ( $\pm$  3.19) и соответствовал умеренному-тяжелому БДР. Среднее число предыдущих эпизодов БДР также было одинаковым в терапевтических группах (5.6 для агомелатина 25 мг, 5.7 для агомелатина 50 мг, 4.9 для плацебо) (Таблица 2).

**Таблица 3. Изменения стартовых суммарных баллов HDRS<sub>17</sub> на неделе 8 (LOCF) — выборка ИТТ (n = 482)**

Терапия	Стартовый средний балл (SE)	Финальный средний балл (SE)	LS среднее изменение (SE)	Терапевтические группы в сравнении с плацебо		
				Различия в LS средних изменениях		
				Среднее (SE)	95% CI	Значение <i>P</i>
Агомелатин 25 мг/сут (n = 158)	26.8 (0.26)	15.0 (0.64)	11.8 (0.61)	2.2 (0.85)	0.5 to 3.9	.010
Агомелатин 50 мг/сут (n = 161)	26.8 (0.26)	15.9 (0.65)	10.8 (0.61)	1.2 (0.85)	-0.4 to 2.9	.144
Плацебо (n = 163)	26.4 (0.23)	17.1 (0.62)	9.6 (0.60)			

Сокращения: CI = доверительный интервал, HDRS<sub>17</sub> = 17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона, ИТТ = общая выборка терапии (intent-to-treat), LOCF = замещение недостающего значения предыдущим, LS = минимальное квадратичное, SE = стандартная ошибка.



**Рисунок 2. Средние суммарные баллы 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона (HDRS<sub>17</sub>) по визитам исследования (MMRM) – выборка ИТТ, наблюдаемые случаи<sup>а</sup>**

<sup>а</sup> Значения *P* (в сравнении с плацебо) для агомелатина 25 мг/сут составили 0.005 (неделя 1), 0.011 (неделя 2), < 0.001 (недели 3, 4), 0.001 (неделя 6) и 0.024 (неделя 8) и для агомелатина 50 мг/сут составили 0.109 (неделя 1), 0.041 (неделя 2), 0.029 (неделя 3), 0.053 (неделя 4), 0.014 (неделя 6) и 0.290 (неделя 8).

Сокращения: ИТТ = общая выборка терапии (intent-to-treat), MMRM = модель смешанных эффектов повторных измерений.

### Результаты главного анализа эффективности

В выборке ИТТ (*n* = 482) средний стартовый суммарный балл HDRS<sub>17</sub> снизился на момент финальной оценки (неделя 8, LOCF) во всех терапевтических группах. Расчетные различия между группой агомелатина 25 мг/сут и группой плацебо составили 2.2 балла с 95% CI (от 0.5 до 3.9) и значением *P* = 0.010, тогда как различие между группой агомелатина 50 мг/сут и группой плацебо составило 1.2 с 95% CI (от -0.4 до 2.9) и значением *P* = 0.144 (Таблица 3). Соответственно с использованием процедуры Hochberg различие между группой агомелатин 25 мг и группой плацебо было статистически достоверным (меньшее значение *P* в сравнении

с  $\alpha = 0.025$ ), тогда как различие между группой агомелатина 50 мг и группой плацебо не было статистически достоверным (большее значение  $P$  в сравнении с  $\alpha = 0.05$ ).

В результате MMRM анализа баллов HDRS<sub>17</sub> показано, что общие различия в минимальных квадратичных (LS) средних изменениях между агомелатином 25 мг/сут и плацебо составило  $2.2 \pm 0.61$  ( $P < 0.001$ ). Статистически достоверные различия отмечались уже на неделе 1 ( $P = 0.005$ ) и далее на всех последующих этапах оценки ( $P = 0.024$  на неделе 8). Общие различия между агомелатином 50 мг/сут и плацебо составили  $1.4 \pm 0.60$  ( $P = 0.024$ ) и были достоверными на неделях 2 ( $P = 0.041$ ), 3 ( $P = 0.029$ ) и 6 ( $P = 0.014$ ), но не достигали статистической достоверности на неделях 1, 4 и 8 ( $P = 0.290$  на неделе 8) (Рисунок 2).

### **Результаты дополнительных анализов эффективности**

#### ***Баллы подшкал HDRS<sub>17</sub> (Maier, тревога, заторможенность и сон).***

Различия in LS среднее изменение from стартовое значение на неделе 8 (LOCF) achieved статистически достоверными между группа агомелатина 25 мг/сут и группа плацебо ( $P = 0.013$ ) for the HDRS<sub>17</sub> Maier subscale score (пункты 1, 2, 7, 8, 9 и 10). The respective LS среднее изменения were  $5.5 \pm 0.32$  и  $4.4 \pm 0.32$  in the агомелатин 25 мг/сут и группа плацебос, соответственно. LS среднее изменение на неделе 8 для агомелатина 50 мг/сут was  $5.0 \pm 0.32$  ( $P = 0.158$ ). For the HDRS<sub>17</sub> тревога subscale, the LS среднее изменения were  $3.3 \pm 0.21$  для агомелатина 25 мг/сут ( $P = 0.277$ ),  $3.1 \pm 0.21$  для агомелатина 50 мг/сут ( $P = 0.751$ ) и  $3.0 \pm 0.21$  для плацебо.

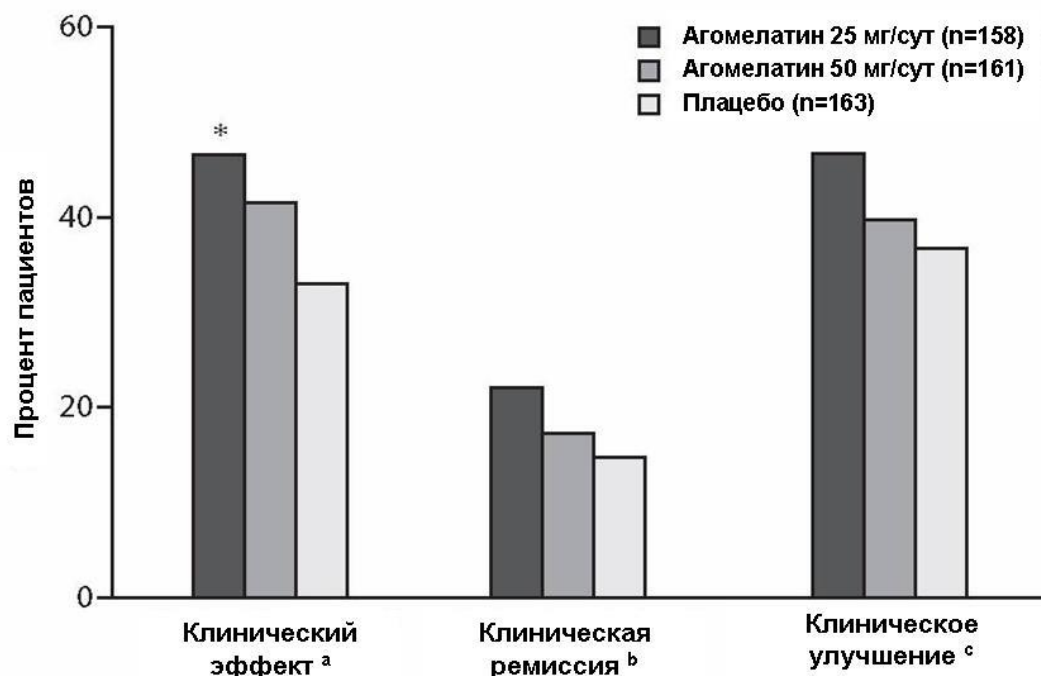
При сравнении группы агомелатина 25 мг/сут и группы плацебо выявлены статистически достоверные различия в изменениях на неделе 8 стартовых суммарных баллов (LOCF) подшкалы HDRS<sub>17</sub> заторможенность (пункты 1, 7, 8 и 14; LS среднее изменение =  $0.7 \pm 0.32$ ,  $P = 0.022$ ) и подшкалы HDRS<sub>17</sub> сон (пункты 4, 5 и 6;  $P = 0.004$ ). У пациентов в группах агомелатина 25 мг/сут и плацебо соответствующие LS среднее изменения баллов подшкалы сна составили  $2.6 \pm 0.16$  и  $1.9 \pm 0.16$ , а среднее различие было  $0.7 \pm 0.22$ . При сравнении группы агомелатина 50 мг/сут и группы плацебо по изменениям баллов подшкалы заторможенность (LS среднее изменение =  $0.5 \pm 0.32$ ) и подшкалы сна не обнаружено статистически достоверных различий.

#### ***Клинический эффект, ремиссия и улучшение по шкале CGI-I***

##### **Клинический эффект**

В группах агомелатина 25 мг/сут и 50 мг/сут доли пациентов с клиническим эффектом (46.8% и 41.6%, соответственно) были выше в сравнении с группой плацебо (33.1%) на неделе 8 (LOCF) (Рисунок 3). Различия между группами агомелатина 25 мг/сут и плацебо были

статистически достоверными ( $P = 0.013$ ). Для группы агомелатина 50 мг/сут различия в сравнении с плацебо не были статистически достоверными ( $P = 0.116$ ).



**Рисунок 3. Доли пациентов с клиническим эффектом, клинической ремиссией и клиническим улучшением на 8-й неделе терапии**

<sup>a</sup> Минимум 50% редукция стартового суммарного балла 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона.

<sup>b</sup> Суммарный балл 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона  $\leq 7$ .

<sup>c</sup> Шкала общего клинического впечатления-Улучшение (балл 1 или 2, соответствующий улучшению).

\*  $P = 0.013$  (в сравнении с плацебо).

Клиническая ремиссия. Доля пациентов, достигших клинической ремиссии на неделе 8 (LOCF), была выше в группе агомелатина 25 мг/сут в сравнении с группой плацебо (Рисунок 3), но различия не достигали статистической достоверности (22.2% и 14.7%, соответственно;  $P = 0.070$ ). В группе агомелатина 50 мг/сут доля пациентов, достигших ремиссии, также была больше в сравнении с группой плацебо, однако различия не были статистически достоверными (17.4% и 14.7%, соответственно;  $P = 0.457$ ).

Клиническое улучшение (CGI-I). Доля пациентов с клиническим улучшением в группах агомелатина была больше, чем в группе плацебо (Рисунок 3). Процент пациентов с улучшением

по шкале CGI-I на неделе 8 (LOCF) в группе агомелатина 25 мг/сут, группе агомелатина 50 мг/сут и группе плацебо составил 46.8%, 39.8% и 36.8%, соответственно ( $P = 0.065$  для агомелатина 25 мг/сут и  $P = 0.568$  для агомелатина 50 мг/сут, в сравнении с плацебо).

Шкала общего клинического впечатления-Тяжесть заболевания. Доля пациентов с оценкой «норма, не болен» на неделе 8 (LOCF) была больше в обеих группах агомелатина (10.1% для группы агомелатина 25 мг/сут и 8.1% для группы агомелатина 50 мг/сут) в сравнении с группой плацебо (5.5%). Доля пациентов с оценкой «значительно болен» на неделе 8 была больше в группе плацебо (20.9%) в сравнении с группой агомелатина 25 мг/сут (11.4%) и группой агомелатина 50 мг/сут (16.8%). Различия в баллах CGI-S на неделе 8 между группой агомелатина 25 мг/сут и группой плацебо были статистически достоверными ( $P = 0.010$ ), тогда как различия между группой агомелатина 50 мг/сут и группой плацебо не достигали уровня статистической достоверности ( $P = 0.115$ ).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии. Редукция среднего стартового суммарного балла HADS на неделе 8 (LOCF) отмечалась во всех терапевтических группах. Различия в LS средних изменениях составили 2.6 балла и были статистически достоверными только при сравнении группы агомелатина 25 мг/сут и группы плацебо ( $P = 0.004$ ) (Таблица 4). Касательно баллов подшкал депрессии и тревоги HADS различия в LS средних изменениях между группами агомелатина 25 мг/сут и плацебо составили 1.3 балла для обеих подшкал и были статистически достоверными ( $P = 0.010$  для подшкалы депрессии и  $P = 0.006$  для подшкалы тревоги).

Вопросник для оценки сна Leeds. Позитивные различия, отражающие более выраженное улучшение в группах агомелатина 25 мг/сут и 50 мг/сут в сравнении с плацебо, установлены по категориям вопросника LSEQ «засыпание» и «качество сна» на неделе 8 (LOCF) (Рисунок 4А и В). По обеим категориям выявлены статистически достоверные различия в пользу агомелатина 25 мг/сут и 50 мг/сут в сравнении с плацебо.

Шкала дезадаптации Шихана. Средний стартовый суммарный балл SDS снизился во всех терапевтических группах. Уменьшение дезадаптации в соответствии с различиями в LS средних изменениях были статистически достоверно более выраженным в группе агомелатина 25 мг/сут (стартовый балл = 22.7, LS среднее изменение = 7.9) в сравнении с плацебо (стартовый балл = 22.3, LS среднее изменение = 6.2), среднее различие составило 1.7 балла ( $P = 0.049$ ). При этом не обнаружено различий в LS средних изменениях при сравнении группы агомелатина 50 мг/сут и группы плацебо ( $P = 0.970$ ).

Шкала оценки QoL при депрессии. Среднее изменение стартовых суммарных баллов шкалы QLDS на неделе 8 (LOCF) составило 9.7 в группе агомелатина 25 мг/сут (среднее стартовое

значение = 25.4), 8.4 в группе агомелатина 50 мг/сут (стартовое значение = 24.9) и 7.7 в группе плацебо (стартовое значение = 24.0). Отличия агомелатина 25 мг/сут и агомелатина 50 мг/сут от плацебо не были статистически достоверными ( $P = 0.082$  и  $0.508$ , соответственно).

HDRS<sub>17</sub> пункт 1 (депрессивное настроение). В результате post hoc анализа установлено различие в LS средних изменениях стартовых баллов по пункту 1 шкалы HDRS<sub>17</sub> (депрессивное настроение) на неделе 8 (LOCF) в выборке ITT, которое составило 0.2 ( $P = 0.044$ ) при сравнении агомелатина 25 мг/сут с плацебо, тогда как отличие агомелатина 50 мг/сут от плацебо составило только 0.1 ( $P = 0.641$ ). В анализе LS средних изменений стартовых баллов по пункту 1 шкалы HDRS<sub>17</sub> по визитам выявлены статистически достоверные различия между агомелатином 25 мг/сут и плацебо, начиная с недели 1 и далее на протяжении всего периода терапии (данные не приводятся).

В post hoc анализе суммарных баллов HDRS<sub>17</sub> за вычетом баллов по трем пунктам нарушений сна установлено более выраженное LS среднее изменение в группах агомелатина, которое составило  $9.2 \pm 0.52$  для агомелатина 25 мг/сут ( $P = 0.035$ ) и  $8.5 \pm 0.51$  для агомелатина 50 мг/сут ( $P = 0.231$ ), в сравнении с плацебо ( $7.7 \pm 0.51$ ).

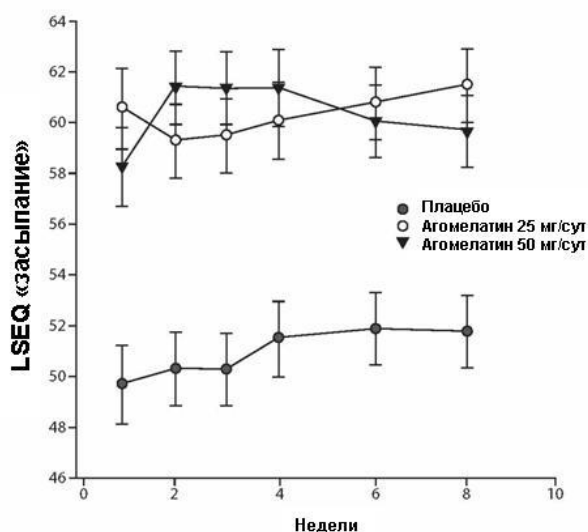
**Таблица 4. Изменение стартовых суммарных баллов Госпитальной шкалы тревоги и депрессии на неделе 8 (LOCF) — выборка ITT (n = 482)**

Терапия	Терапевтические группы в сравнении с плацебо					
	Различия в LS средних изменениях					
	Стартовый средний балл (SE)	Финальный средний балл (SE)	LS среднее изменение (SE)	Среднее (SE)	95% CI	Значение <i>P</i>
Агомелатин 25 мг/сут (n = 27.8 (0.49) 158)		18.4 (0.77)	9.5 (0.65)	2.6 (0.90)	0.9 to 4.4	.004
Агомелатин 50 мг/сут (n = 27.9 (0.46) 161)		20.2 (0.74)	7.7 (0.64)	0.8 (0.90)	-0.9 to 2.6	.345
Плацебо (n = 163)	26.7 (0.47)	20.2 (0.66)	6.9 (0.64)			

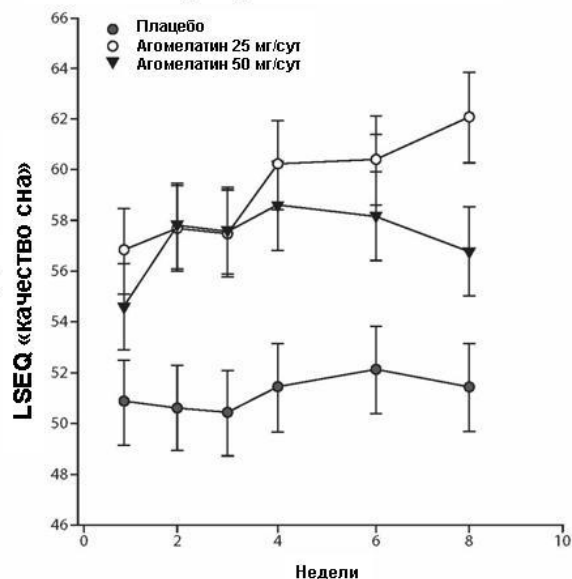
Сокращения: ITT = общая выборка терапии (intent-to-treat), LOCF = замещение недостающего значения предыдущим, LS = минимальное квадратичное, SE = стандартная ошибка.



**А. Балл по пункту «засыпание»<sup>а</sup>**



**В. Балл по пункту «качество сна»<sup>б</sup>**



**Рисунок 4. Баллы вопросника для оценки сна Leeds (LSEQ) по визитам (LOCF): выборка ИТТ, post hoc анализ**

<sup>а</sup> По показателю «засыпание» установлены достоверно более выраженные различия в пользу обеих доз агомелатина на всех этапах оценки в сравнении с плацебо ( $P < 0.001$ ).

<sup>б</sup> По показателю «качество сна» установлены достоверно более выраженные различия в сравнении с плацебо на всех этапах оценки в пользу агомелатина 25 мг/сут, а также со 2 до 8 недели в пользу агомелатина 50 мг/сут.

Сокращения: ИТТ = общая выборка терапии (intent-to-treat), LOCF = замещение недостающего значения предыдущим.

## Безопасность

В выборке безопасности ( $n = 495$ ) доля пациентов с НЯ были одинаковыми в обеих группах агомелатина и группе. Большинство НЯ были легкими или умеренными по выраженности. Наиболее частым органным классом были НЯ со стороны центральной нервной, затем следовали гастроинтестинальные расстройства.

Нежелательные явления зафиксированы у 69.9%, 70.7% и 65.5% пациентов, получавших агомелатин 25 мг/сут, агомелатин 50 мг/сут и плацебо, соответственно. В сравнении с плацебо более частыми НЯ при терапии агомелатином были расстройства центральной нервной системы: головная боль (13.3% против 17.0%), сонливость (9.1% против 4.2%), головокружение (7.3% против 3.0%) и седация (5.2% против 4.2%). Два пациента из группы агомелатина

25 мг/сут были исключены из исследования из-за головокружения, в группе плацебо случаев исключения пациентов по причине этого симптома не было. Связанными с расстройствами желудочно-кишечной системы НЯ, чаще наблюдавшимися при терапии агомелатином в сравнении с плацебо, были диарея (7.3% против 6.7%), тошнота (6.1% против 4.8%), сухость во рту (4.8% против 8.5%), диспепсия (2.7% против 2.4%) и запоры (2.7% против 1.8%). Другие НЯ включали боль в спине (3.3% против 1.2%), слабость (5.8% против 2.4%), назофарингит (5.2% против 4.2%), инфекцию верхних дыхательных путей (4.2% против 4.2%), грипп (2.4% против 1.2%) и гипертермию (2.4% против 0.6%).

НЯ, связанные с психическими расстройствами, включали инсомнию (3.3% против 6.1%), тревогу (2.4% против 3.0%) и аномальные сновидения (2.1% против 1.8%). За исключением случаев отмены терапии вследствие изменений показателей функции печени (2 пациента в группе агомелатина 50 мг/сут) отчетливых дозозависимых различий в профилях НЯ не установлено. По одному пациенту в каждой группе агомелатина и 2 пациента в группе плацебо обнаруживали СНЯ (Таблица 5). Случаев смерти во время исследования не зафиксировано.

**Таблица 5. Смертельные исходы, другие серьезные или клинически значимые нежелательные явления и исключением из-за нежелательных явлений в терапевтических группах (выборка безопасности; n = 495)<sup>a</sup>**

Явление	Агомелатин 25 мг/сут (n = 163)	Агомелатин 50 мг/сут (n = 167)	Обе группы агомелатина (n = 330)	Плацебо (n = 165)
Смерть	0	0	0	0
Серьезные нежелательные явления	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (1.2)
Исключение из-за нежелательных явлений	7 (4.3)	10 (6.0)	17 (5.2)	8 (4.8)
Психические нежелательные явления	32 (19.6)	21 (12.6)	53 (16.1)	23 (13.9)

<sup>a</sup> Значения представлены как n (%).

Повышение аминотрансфераз (АЛТ/АСТ) чаще отмечалось в группе агомелатина 50 мг/сут. В сумме у 7 пациентов зафиксировано клинически существенное повышение АЛТ/АСТ: 1 пациент (0.6%) в группе агомелатина 25 мг/сут, 5 пациентов (3.0%) в группе агомелатина 50

мг/сут и 1 пациент (1.3%) в группе плацебо (критерий клинически существенного повышения АСТ, АЛТ, ГГТ и щелочной фосфатазы: превышение верхней границы нормы [ULN] в > 3 раза, для общего билирубина – превышение ULN в > 1.5 раз, т.е. > 26 раз (μмоль/л). Повышение АЛТ отмечалось только в 2 случаях в группе агомелатина 50 мг/сут (n = 2; 1.2%) в сравнении с группой агомелатина 25 мг/сут (n = 1; 0.6%) и группой плацебо (n = 1; 0.6%). Ни один из случаев клинически существенного повышения ферментов печени не был квалифицирован как СНЯ. В целом повышение аминотрансфераз отмечалось преимущественно в интервале между неделями 6 и 8 и было кратковременным. В 2 из 7 случаев повышения аминотрансфераз (оба в группе агомелатина 50 мг/сут) пациенты исключались из исследования, а уровни ферментов возвращались к норме после отмены терапии. У 4 из оставшихся 5 пациентов уровни аминотрансфераз возвращались к норме на фоне продолжения терапии агомелатином, у 1 пациента (агомелатин 25 мг/сут) не удалось получить катamnестических данных; 4 пациента (группа 50 мг/сут) были включены в 1-летнюю фазу открытой терапии этого исследования.

Агомелатина не оказывал значимого влияния на вес пациентов в течение всех 8 недель терапии. Клинически существенные изменения в массе тела (повышение/снижение в кг > 7%) отмечались у 1.9% и 1.3% пациентов в группах агомелатина и плацебо, соответственно, у которых наблюдалось увеличение веса, а также у 2.6%, 1.9% и 2.0% пациентов, получавших агомелатин 25 мг/сут, агомелатин 50 мг/сут и плацебо, соответственно, у которых зафиксировано снижение веса. Доли пациентов со связанными с терапией изменения параметров электрокардиограммы составили 6.1%, 7.3% и 9.3% в группах агомелатина 25 мг/сут, агомелатина 50 мг/сут и плацебо, соответственно. В большинстве случаев отмечались нарушения проводимости (преимущественно атриовентрикулярная блокада 1-й степени и левый передний полублок) и аномалии зубца Т (преимущественно уплощение зубца Т). Профили явлений были одинаковыми в обеих группах агомелатина и группе плацебо.

Исключение по причине НЯ потребовалось 4.3% пациентов в группе агомелатина 25 мг/сут, 6.0% в группе агомелатина 50 мг/сут и 4.8% в группе плацебо.

Главными причинами преждевременного исключения из-за НЯ были психические расстройства (по 1.8% в каждой группе агомелатина и 2.4% в группе плацебо) и расстройства нервной системы (1.8% в группе агомелатина 25 мг и по 1.2% в группах агомелатина 50 мг/сут и плацебо). Ни одно из НЯ, связанных с психическими расстройствами и расстройствами нервной системы, ставшее причиной преждевременного исключения из исследования, не было квалифицировано как СНЯ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании в результате главного анализа эффективности показано, что агомелатин 25 мг/сут обеспечивает статистически достоверную редукцию симптомов БДР в соответствии с изменениями стартовых суммарных баллов оцениваемой клиницистами шкалы HDRS<sub>17</sub> на неделе 8 (ITT-LOCF). Агомелатин 50 мг/сут не достигал статистически достоверного превосходства над плацебо по главному показателю эффективности на неделе 8, но обеспечивал статистически достоверную редукцию стартовых суммарных баллов HDRS на неделях 2, 3 и 6.

MMRM является надежным инструментом для компенсации недостающих данных в клинических исследованиях.<sup>42</sup> Эффективность агомелатина 25 мг/сут, установленная в соответствии с главным анализом эффективности, подтверждается результатами MMRM (ITT-наблюдаемые случаи) анализа на неделе 8, которые свидетельствуют о статистически достоверных различиях в изменениях стартовых суммарных баллов HDRS<sub>17</sub> между агомелатином 25 мг/сут и плацебо. Кроме того, статистически достоверные различия в изменениях стартовых баллов HDRS<sub>17</sub> (MMRM) между группами агомелатина 25 мг/сут и плацебо отмечались уже на 1 неделе и далее на каждом этапе оценки вплоть до недели 8. Различия между группами агомелатина 50 мг/сут и плацебо были статистически достоверными на неделях 2, 3 и 6. Эти данные подтверждают антидепрессивный эффект агомелатина в обеих дозах.<sup>43,44</sup>

Доли пациентов с клиническим эффектом, ремиссией или улучшением на неделе 8 были больше в группах агомелатина в сравнении с группой плацебо. Эти результаты согласуются с данными предыдущих исследований агомелатина.<sup>30,45,46</sup> Статистически достоверные различия в сравнении с плацебо установлены при оценке клинического эффекта в группе агомелатина 25 мг/сут, но не обнаружены в группе агомелатина 50 мг/сут. Хотя показатели ремиссии (по критерию шкалы HDRS<sub>17</sub>) и улучшения (по критерию шкалы CGI-I) были выше в группе агомелатина 25 мг/сут, они не достигали уровня статистически достоверных. Ранее Tedlow et al<sup>47</sup> сообщали о том, что в кратковременных исследованиях очень трудно достичь ремиссии у пациентов с относительно высокими баллами HDRS. Соответственно многим пациентам может потребоваться более длительная терапия для достижения ремиссии в исследованиях антидепрессантов.

В соответствии с оценками по CGI-S пациенты, получавшие агомелатин в обеих дозах, обнаруживали менее тяжелую депрессию на неделе 8 в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. Статистически достоверные различия были обнаружены при сравнении с плацебо группы агомелатина 25 мг/сут, но не были обнаружены для агомелатина 50 мг/сут. Баллы подшкал HDRS<sub>17</sub> на неделе 8 отражают статистически достоверную редукцию ядерных аф-

фективных симптомов депрессии (подшкала Maier), заторможенности и нарушений сна в группе агомелатина 25 мг/сут в сравнении с плацебо. Результаты анализа самооценок пациентов по шкале HADS свидетельствуют о статистически достоверном улучшении как суммарного балла шкалы, так и баллов подшкал депрессии и тревоги в группе агомелатина 25 мг/сут. При терапии агомелатином 50 мг/сут редукция баллов по подшкалам HDRS<sub>17</sub> или HADS не была статистически достоверно более выраженной в сравнении с плацебо.

В предыдущих исследованиях показано улучшение сна у пациентов, получавших агомелатин.<sup>22,23,48</sup> В нашем исследовании агомелатин 25 мг/сут обеспечивал значительную редукцию симптомов нарушений сна в сравнении с плацебо. Такое заключение основано на редукции баллов подшкалы сна шкалы HDRS, снижении баллов всех категорий вопросника LSEQ и снижении частоты инсомнии как НЯ у пациентов, получавших агомелатин. Однако, статистически достоверные изменения баллов подшкал Maier и заторможенности шкалы HDRS, а также суммарного балла и баллов подшкал HADS свидетельствуют, что агомелатин также эффективно воздействует на другие ядерные симптомы депрессии, а не только на расстройства сна. Следовательно можно считать, что антидепрессивный эффект агомелатина 25 мг/сут при кратковременной терапии обусловлен другими компонентами клинического действия, не связанными с коррекцией нарушений сна. Такое заключение дополнительно подтверждается статистически достоверной редукцией баллов по пункту 1 шкалы HDRS (депрессивное настроение) в группе агомелатина 25 мг/сут, а также достоверным влиянием агомелатина 25 мг/сут на суммарный балл HDRS<sub>17</sub> за вычетом пунктов нарушений сна.

Депрессия оказывает негативное влияние на QoL,<sup>49</sup> часто со снижением социального функционирования.<sup>50</sup> Несмотря на кратковременный период терапии в данном исследовании агомелатин 25 мг/сут обеспечивал повышение баллов QoL (без статистически достоверных различий) и улучшение функционирования по SDS, а также статистически достоверное улучшение подшкалы «работа». Эти результаты, основанные на широком спектре оценок благополучия пациентов, свидетельствуют о клинической значимости антидепрессивного эффекта агомелатина при кратковременной терапии большой депрессии.

В исследовании установлен антидепрессивный эффект агомелатина 25 мг/сут при кратковременной терапии пациентов с БДР. Агомелатин 50 мг/сут обнаруживал абсолютное, но не достигающее статистической достоверности, превосходство над плацебо. Соответственно в проведенном исследовании не было получено подтверждения дозозависимости эффекта агомелатина. Однако редукция суммарных баллов HDRS<sub>17</sub> при терапии агомелатином 50 мг была статистически достоверно более выраженной в сравнении с плацебо до недели 6, что согласуется с результатами оценки эффективности агомелатина 50 мг/сут в другом исследова-

нии (неопубликованные данные авторов). На последнем визите (неделя 8) изменение суммарного балла HDRS<sub>17</sub> в группе агомелатина 50 мг/сут утрачивало статистическую достоверность. Плацебо эффект, наблюдавшийся в нашем исследовании, был сопоставим с эффектом плацебо в других клинических исследованиях антидепрессантов и был обусловленным частыми визитами, позитивными ожиданиями пациентов относительно эффективности и переносимости препарата, а также поддержкой со стороны персонала в центрах исследования, что также могло влиять на результаты оценки антидепрессивного эффекта в группе агомелатина 50 мг/сут. В целом полученные результаты не позволяют полностью оценить антидепрессивный эффект агомелатина в дозе 50 мг/сут.

Антидепрессивный эффект агомелатина, установленный в данном исследовании, сопоставим с результатами предыдущих исследований агомелатина, в которых также установлена значительная редукция баллов HDRS<sub>17</sub> при назначении агомелатина в дозах 25-50 мг.<sup>51,52</sup>

В целом показатели переносимости и частоты преждевременной отмены из-за НЯ были одинаковыми в группах агомелатина и плацебо. Дозозависимости побочных эффектов в группах агомелатина по показателям СНЯ, НЯ или преждевременного исключения из-за НЯ не обнаружено. Хотя наше исследование было слишком кратковременным для оценки влияния агомелатина на массу тела, в целом на протяжении 8 недель исследования агомелатин оставался нейтральным в отношении веса. Применение агомелатина сопровождалось транзиторным дозозависимым повышением печеночных аминотрансфераз. Клинически существенное повышение аминотрансфераз чаще наблюдалось в группе агомелатина 50 мг/сут (2.4%), но частота клинически существенного повышения аминотрансфераз в группе агомелатина 25 мг/сут (0.6%) и группе плацебо (0.6%) была одинаковой. Ни в одном из случаев повышения аминотрансфераз не наблюдалось никаких признаков токсичности (ни клинических симптомов, ни изменений в лабораторных показателях).

В целом доли пациентов, преждеременно исключенных из исследования из-за НЯ, были одинаковыми в группах агомелатина и плацебо.

В связи с кратковременностью терапии полученные в нашем исследовании данные нельзя экстраполировать на длительную терапию. Обобщение результатов также лимитируется относительно высокими стартовыми баллами HDRS<sub>17</sub>, которые требовались для включения пациентов в исследование, и исключением пациентов с любыми коморбидными психическими расстройствами по Оси I. В связи с этим необходимы дополнительные данные для подтверждения эффективности и безопасности агомелатина в терапии БДР, которые могут быть получены в текущих длительных исследованиях агомелатина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают, что агомелатин эффективен при кратковременной терапии пациентов с умеренной и тяжелой депрессией. Агомелатин 25 мг/сут обеспечивал более выраженную и быструю редукцию всех ядерных симптомов депрессии в сравнении с плацебо на протяжении всего курса терапии исследования, тогда как агомелатин 50 мг/сут обнаруживал достоверный антидепрессивный эффект до 6 недели лечения, но не до конца исследования. Агомелатин оказывал значимое воздействие на субъективные симптомы сна, но общий терапевтический эффект препарата также был обусловлен воздействием на другие ядерные симптомы депрессии.

В целом агомелатин хорошо переносился пациентами, большинство НЯ были легкими или умеренными. Клинически существенное транзиторное повышение аминотрансфераз отмечалось у 2.4% пациентов в группе агомелатина 50 мг/сут. Частота преждевременной отмены терапии была одинаковой в группах агомелатина и плацебо.

**Место работы авторов:** Department of Psychiatry, University of California, San Diego (Доктор Stahl); Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston (Доктор Fava); University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (Доктор Trivedi); Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland (Drs Caputo и Post); и Novartis Pharmaceutical Corporation, East Hanover, New Jersey (Доктор Shah).

**Финансирование/поддержка:** Исследование полностью спонсировалось компанией Novartis Pharma AG, Базель, Швейцария.

**Потенциальный конфликт интересов:** Доктор Stahl на протяжении последних 12 месяцев (апрель 2008 – май 2009) выполнял обязанности консультанта для компаний Arena, Azur, Bionevia, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CeNeRx, Dainippon Sumitomo, Eli Lilly, Endo, Forest, Janssen, Jazz, Johnson & Johnson, Labopharm, Lundbeck, Marinus, Neuronetics, Novartis, Noven, PamLab, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Sepracor, Servier, Shire, SK Corporation, Solvay, Somaxon, Tetrigenex и Vanda; has served on speakers bureaus for Wyeth, Pfizer и Eli Lilly; и has received grant support from Forest, Johnson & Johnson, Novartis, Organon, PamLab, Pfizer, Sepracor, Shire, Takeda, Vanda и Wyeth. Доктор Fava получал исследовательские гранты от компаний Abbott, Alkermes, Aspect Medical Systems, AstraZeneca, Bio Research, BrainCells, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Клинический Исследование Solutions, Eli Lilly, Forest, Ganeden, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Lichtwer Pharma, Lorex, NARSAD, NCCAM, NIDA, NIMH, Novartis, Organon, PamLab, Pfizer, Pharmavite, Roche, Sanofi-Aventis, Shire, Solvay, Synthelabo и Wyeth-Ayerst; выполнял обязанности консультанта или советника

для компаний Abbott, Amarin, Aspect Medical Systems, AstraZeneca, Auspex, Bayer, Best Practice Project Management, Biovail, BrainCells, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Clinical Trials Solutions, CNS Response, Compellis, Cypress, Dov, Eli Lilly, EPIX, Fabre-Kramer, Forest, GlaxoSmithKline, Grunenthal GmbH, Janssen, Jazz, Johnson & Johnson, Knoll, Labopharm, Lorex, Lundbeck, MedAvante, Merck, Methylation Sciences, Neuronetics, Novartis, Nutrition 21, Organon, PamLab, Pfizer, PharmaStar, Pharmavite, Precision Human Biolaboratory, Roche, Sanofi-Aventis, Sepracor, Schering-Plough, Solvay, Somaxon, Somerset, Synthelabo, Takeda, Tetragenex, Transcept, Vanda и Wyeth-Ayerst; выполнял деятельность, связанную с лекциями/публикациями для компаний Advanced Meeting Partners, American Psychiatric Association, AstraZeneca, Belvoir, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Forest, GlaxoSmithKline, Imedex, Novartis, Organon, Pfizer, Pharmastar, MGH Psychiatry Academy/Primedia, MGH Psychiatry Academy/Reed-Elsevier и UBC и Wyeth-Ayerst; has equity holdings in Compellis; участвовал в заявке на патент для SPCD и комбинации азапионов с бупропионом при БДР; получал гонорары за авторское право для MGH CPFQ, SFI, ATRQ, DESS и SAFER. В последние 12 месяцев **Доктор Trivedi** получал исследовательскую поддержку от Agency for Healthcare Research and Quality, National Institute of Mental Health, National Institute on Drug Abuse и Targacept; гонорары за консультации от компаний AstraZeneca, Cephalon, Fabre-Kramer, GlaxoSmithKline, Janssen, Johnson & Johnson, Eli Lilly, Neuronetics, Otsuka и Pfizer; и плату/гонорары за консультации от компаний Bristol-Myers Squibb, Forest и Wyeth-Ayerst. **Доктора Shah, Caputo и Post** являются постоянными сотрудниками компании Novartis.

**Выражение благодарности:** Авторы выражают благодарность исследователям и персоналу центров, участвовавшим в исследовании, за их сотрудничество, а также пациентам, участвовавшим в исследовании. Авторы также выражают благодарность Smitha Amarjeeth, MD (Novartis Healthcare Pvt. Ltd.) за помощь в подготовке рукописи и Trevor Fusaro, Novartis Pharmaceutical Corporation, East Hanover, New Jersey, за критическое рецензирование рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease. A response to the need for comprehensive, consistent and comparable global information on diseases and injuries. 2003. [http://www.who.int/mip/2003/other\\_documents/en/globalburdenofdisease.pdf](http://www.who.int/mip/2003/other_documents/en/globalburdenofdisease.pdf). Accessed July 31, 2008.



2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-3105.
3. Olfson M, Das AK, Gameroff MJ, et al. Bipolar depression in a low-income primary care clinic. *Am J Psychiatry*. 2005;162(11):2146-2151.
4. Thase ME, Sullivan LR. Relapse and recurrence of depression: a practical approach for prevention. *CNS Drugs*. 1995;4(4):261-277.
5. Fava GA, Tomba E, Grandi S. The road to recovery from depression—don't drive today with yesterday's map. *Psychother Psychosom*. 2007;76(5):260-265.
6. Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs*. 2006;20(12):981-992. BH
7. Stahl SM, Grady MM, Moret C, et al. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr*. 2005;10(9):732-747.
8. Zajecka JM. Clinical issues in long-term treatment with antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(suppl 2):20-25.
9. Rush AJ. STAR\*D: what have we learned? *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):201-204.
10. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron*. 2000;28(2):335-341.
11. Kennedy SE, Koeppe RA, Young EA, et al. Dysregulation of endogenous opioid emotion regulation circuitry in major depression in women. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(11):1199-1208.
12. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(1):55-68.
13. Escl E, Kartalci S, Tutus A, et al. Effects of antidepressant treatment on thyrotropin-releasing hormone stimulation, growth hormone response to L-DOPA, and dexamethasone suppression tests in major depressive patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(2):303-309.
14. Held K, Antonijevic I, Murck H, et al. Neuropeptide Y (NPY) shortens sleep latency but does not suppress ACTH and cortisol in depressed patients and normal controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(1):100-107.
15. Bunney JN, Potkin SG. Circadian abnormalities, molecular clock genes and chronobiological treatments in depression. *Br Med Bull*. 2008;86(1):23-32.
16. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(suppl 1):S11-S15.
17. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(7):571-585. HHI

18. Fava M. Daytime sleepiness and insomnia as correlates of depression. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(suppl 16):27-32.
19. Lam RW. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(suppl 1):S25-S29.
20. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(3):954-964.
21. Hanoun N, Mocaer E, Boyer PA, et al. Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the rat brain. *Neuropharmacology*. 2004;47(4):515-526.
22. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(5):691-696.
23. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1723-1732.
24. Stahl SM. Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(5):575-578.
25. San L, Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry*. 2008;23(6):396-402.
26. den Boer JA, Bosker FJ, Meesters Y. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(suppl 1): S21-S24.
27. Bourin M, Mocaer E, Porsolt R. Antidepressant-like activity of
  1. S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29(2):126-133.
28. Barden N, Shink E, Labbe M, et al. Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(6):908-916.
29. Becker ES, Rinck M, Tiirke V, et al. Epidemiology of specific phobia subtypes: findings from the Dresden Mental Health Study. *Eur Psychiatry*. 2007;22(2):69-74.
30. Rouillon F. Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21
  2. (suppl 1):S31-S35.
31. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, dou-

- ble-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(5):271-280.
32. 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(9):623-627.
  33. 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(10): 734-750.
  34. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
  35. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6(4):278-296.
  36. Guy W. Clinical global impressions (CGI). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Dept Health Education and Welfare publication (ADM) 76-338. 1976:218-222.
  37. Parrott AC, Hindmarch I. Factor analysis of a sleep evaluation questionnaire. *Psychol Med*. 1978;8(2):325-329.
  38. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370.
  39. Leon AC, Shear MK, Portera L, et al. Assessing impairment in patients with panic disorder: the Sheehan Disability Scale. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1992;27(2):78-82.
  40. Hunt SM, McKenna SP. The QLDS: a scale for the measurement of quality of life in depression. *Health Policy*. 1992;22(3):307-319.
  41. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*. 1988;75(4):800-802.
  42. Lane P. Handling drop-out in longitudinal clinical trials: a comparison of the LOCF and MMRM approaches. *Pharm Stat*. 2008;7(2):93-106.
  43. Thompson C. Onset of action of antidepressants: results of different analyses. *Hum Psychopharmacol*. 2002;17(suppl 1):S27-S32.
  44. Tylee A, Walters P. Onset of action of antidepressants. *BMJ*. 2007;334(7600):911-912.
  45. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(5):661-673.

46. Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A, et al. Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;190(4):575-579.
47. Tedlow J, Fava M, Uebelacker L, et al. Outcome definitions and predictors in depression. *Psychother Psychosom*. 1998;67(4-5):266-270.
48. Lopes MC, Quera-Salva MA, Guilleminault C. Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment (Agomelatine). *Sleep Med*. 2007;9(i):33H.
49. Gutierrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, et al. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disord*. 2008;10(5):625-634.
50. Iren Akbiyik D, Berksun OE, Sumbuloglu V, et al. Quality of life of Turkish patients with depression in Ankara and in Berlin. *Eur Psychiatry*. 2008;23(suppl 1):4-9.
51. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(5):239-247.
52. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(2):93-100.