

**Агомелатин предотвращает рецидивы у пациентов с большим депрессивным расстройством без признаков синдрома отмены: 24-недельное рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование**

Agomelatine Prevents Relapse in Patients With Major Depressive Disorder Without Evidence of a  
Отмена Syndrome: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Guy M. Goodwin, FMedSci, FRCPsych; Robin Emsley, MD; Sandra Rembry, DPharm; and  
Frederic Rouillon, MD, for the Agomelatine Study Group

*J Clin Psychiatry* 2009;8(70):1128-1139

**Цель:** Данное исследование направлено на оценку эффективности агомелатина, первого антидепрессанта, действующего как агонист  $M_1/MT_2$  рецепторов и антагонист  $5-HT_{2C}$  рецепторов, в профилактике рецидивов депрессии у респондеров.

**Метод:** Пациенты с большим депрессивным расстройством по критериям *DSM-IV-TR*, квалифицированные как респондеры на 8- или 10-недельную терапию агомелатином 25 или 50 мг в сутки методом рандомизации распределялись для продолжения терапии агомелатином ( $n=165$ ) или приема плацебо ( $n=174$ ) в течение 24-недельного периода рандомизированной двойной-слепой терапии. Главным показателем было время до рецидива в периоде двойной-слепой терапии. Показатель накопленной вероятности рецидива рассчитывали методом анализа выживания Kaplan-Meier. Исследование проводилось с февраля 2005 до февраля 2007 г.г.

**Результаты:** За 6-месячный период оценки частота рецидивов была достоверно ниже у пациентов, продолжавших прием агомелатина, в сравнении с пациентами, переведенными на плацебо ( $P=.0001$ ). Накопленная вероятность рецидива за 6 месяцев для пациентов, получавших агомелатин, составила 21.7%, а для пациентов, получавших плацебо, 46.6%. Агомелатин также превосходил плацебо по эффективности в профилактике рецидивов в подгруппе в подгруппе пациентов со стартовым суммарным баллом 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона  $\geq 25$ . Показатели переносимости и безопасности агомелатина в обеих дозах были сопоставимы с плацебо. После резкой отмены агомелатина не наблюдалось никаких признаков рецидива или нежелательных явлений, предполагающих развитие симптомов отмены симптомов отмены.

**Заключение:** Получены данные представляются важными в двух аспектах. Во первых агомелатин является эффективным и безопасным антидепрессантом для поддерживающей терапии, обеспечивая стойкость эффекта, установленного в кратковременных исследованиях. Во

вторых, небольшое число ранних рецидивов, отмечавшихся у пациентов, переведенных на плацебо: кривые выживания для показателей частоты рецидивов в группах плацебо и агомелатина расходятся постепенно. Мы предполагаем, что данное обстоятельство связано исключительно с особенностями заболевания и считаем такое объяснение единственно возможным учитывая тот факт, что прекращение приема агомелатина не сопровождалось развитием синдрома отмены. Полученные данные подчеркивают инновационный характер клинического профиля агомелатина.

Повышение риска рецидива после кратковременной терапии больших депрессивных эпизодов хорошо известно.<sup>1</sup> Поддерживающая фармакотерапия остается наиболее признанным методом профилактики рецидивов. Получены убедительные доказательства того, что недостаточно длительная терапия антидепрессантами сопряжена с повышенным риском рецидивов, а также повышенными уровнями дезадаптации, болезненности и смертности. По данным контролируемых исследований риск развития рецидива в случае отмены антидепрессанта в первые месяцы после развития эффекта составляет 40 - 60%,<sup>2</sup> тогда как продолжение терапии антидепрессантами снижает вероятность рецидива примерно в 2 раза.<sup>3</sup> Соответственно разные группы экспертов рекомендуют всем пациентам с депрессией продолжение приема антидепрессанта не менее 4-х месяцев после достижения терапевтического эффекта.<sup>4,5</sup>

Изучаемый в данном исследовании препарат агомелатин является первым мелатонинергическим антидепрессантом, действующим как агонист  $MT_1/MT_2$  рецепторов и антагонист  $5-HT_{2C}$  рецепторов. Считается что агомелатин редуцирует симптомы депрессии за счет нормализации циркадианных ритмов<sup>6</sup>, а также стимуляции выброса дофамина и норадреналина в префронтальной коре вследствие антагонизма к  $5-HT_{2C}$  рецепторам.<sup>7</sup> Эти свойства определяют инновационный профиль препарата относительно других антидепрессантов,<sup>7-10</sup> поскольку агомелатин не влияет на выброс 5-НТ (серотонина).<sup>7</sup>

В исследовании с ранжированными дозами, в котором участвовало более 700 пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР), установлена клиническая эффективность агомелатина в суточной дозе 25 мг, достоверно более высокая в сравнении с плацебо.<sup>11</sup> В дальнейшем антидепрессивная эффективность агомелатина 25 или 50 мг была подтверждена в 2-х дополнительных международных исследованиях с одинаковым дизайном: двойные-слепые, рандомизированные исследования 6-недельные плацебо-контролируемые исследования с параллельными группами.<sup>9,12</sup> В результате анализа эффективности агомелатина в сравнении с плацебо получены доказательства эффективности препарата при умеренной и тяжелой де-

прессии; наибольший терапевтический эффект агомелатина относительно плацебо зафиксирован у пациентов с наиболее тяжелыми депрессиями.<sup>13</sup>

При сопоставимости по общей эффективности в терапии депрессии агомелатин превосходит доступные антидепрессанты по профилю переносимости. Подавление обратного захвата серотонина сопряжено с определенными побочными эффектами, включая тошноту, диарею и половые дисфункции. Превосходный профиль переносимости агомелатина включает нейтральность в отношении массы тела,<sup>9</sup> низкий риск половых дисфункций<sup>14</sup> и отсутствие симптомов отмены после прекращения терапии.<sup>15</sup>

Настоящее плацебо-контролируемое, двойное-слепое, 6-месячное исследование с участием пациентов с БДР было направлено на оценку эффективности профилактики рецидивов при терапии агомелатином в сравнении с одномоментным переводом на плацебо после развития инициального терапевтического эффекта агомелатина (25 мг или 50 мг) при 8- или 10-недельной открытой терапии. Дополнительной целью исследования была оценка безопасности агомелатина при длительной терапии. Мы также учитывали то обстоятельство, что исследование профилактики рецидивов при терапии антидепрессантом, который не вызывает симптомов отмены, будет представлять особый интерес и будет иметь большое значение для изучения длительной терапии в целом.

## **МЕТОД**

Выполнено международное, двойное-слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами с участием 57 центров из 5 стран (Австралия, Финляндия, Франция, Южная Африка и Великобритания), которое проходило с 2005 до февраля 2007 г.г. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Качественной клинической практики Е6 Международной конференции по гармонизации<sup>16</sup> и принципами Хельсинской декларации (Финляндия). Исследование было одобрено соответствующими местными этическими комитетами. В исследовании участвовали только пациенты, давшие письменное информированное согласие.

### **Дизайн исследования**

Данное исследование профилактики рецидивов начиналось 8- или 10-недельным периодом открытой терапии, за которым следовал 24-недельный период рандомизированной двойной-слепой терапии (Рисунок 1). В периоде открытой терапии пациенты получали агомелатин 25 мг/сут в течение первых 2-х недель. После 2-й недели доза агомелатина либо оставалась на уровне 25 мг/сут, либо повышалась до 50 мг/сут у пациентов с недостаточным инициальным

эффектом в соответствии со слепыми критериями. В последующем доза агомелатина оставалась неизменной до окончания периода открытой терапии (неделя 8 или неделя 10). Ни исследователи, ни пациенты не были осведомлены об изменениях дозы. В ходе исследования все пациенты получали по 2 таблетки внутрь один раз в сутки вечером, независимо от назначенной терапии и дозы. Режим дозирования (2 таблетки один раз в сутки), внешний вид и вкус всех таблеток были идентичными для всех пациентов на протяжении всего периода терапии. Таблетки были упакованы в идентичные блистеры с одинаковыми маркировками.

Для участия в рандомизации пациенты должны были соответствовать следующим критериям: суммарный балл 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона (HDRS-17)<sup>17</sup>  $\leq 10$  и балл Шкалы общего клинического впечатления-Улучшение (CGI-I)<sup>18</sup>  $\leq 2$  на 8 или 10 неделе открытой терапии. Эти критерии были неизвестны исследователям и пациентам и использовались централизованно с помощью Интерактивной голосовой системы ответов, которая ранее применялась только для распределения терапии.

На 8-й неделе пациенты, соответствовавшие критериям рандомизации, включались в период двойной-слепой терапии. Пациенты, не достигавшие соответствия критериям рандомизации на 8-й неделе открытой терапии, могли продолжить лечение до 10-й недели. По завершении 10-ти недель открытой терапии пациенты либо включались в период двойной-слепой терапии, если они соответствовали критериям рандомизации, либо исключались из исследования и включались в период катамнестического наблюдения.

Пациенты, соответствовавшие критериям рандомизации, включались в период двойной-слепой терапии, в котором получали агомелатин (в дозе 25 или 50 мг/сут, которая оставалась фиксированной после завершения периода открытой терапии) или плацебо в соотношении 1:1.

В течение 24-недельного периода двойной-слепой терапии исследователи оценивали симптомы рецидива. Рецидив определялся по следующим критериям: суммарный балл HDRS-17  $\geq 16$ , преждевременное исключение из-за недостаточной эффективности в соответствии с клинической оценкой исследователя (на основании баллов HDRS-17 и Шкалы общего клинического впечатления) или самоубийство либо суицидальная попытка. По завершении 24-недельного периода (февраль 2007) все случаи рецидивов оценивались вслепую независимым экспертным комитетом для подтверждения или опровержения диагноза рецидива и утверждения даты рецидива. Только валидизированные экспертами показатели включались в статистические анализы.

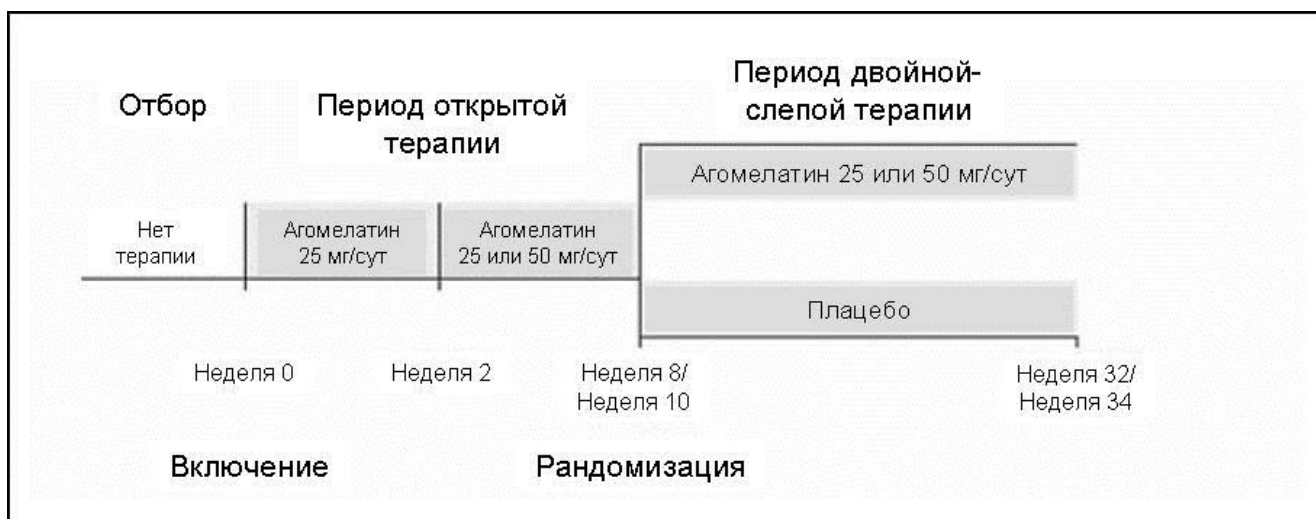


Рисунок 1. Дизайн исследования

### Распределение терапии

По завершении периода открытой терапии пациенты, соответствовавшие критериям отбора, распределялись для терапии агомелатином или плацебо в соответствии со сбалансированной (неадаптивной) рандомизацией со стратификацией по клиническим центрам и рандомизационному визиту (неделя 8 или неделя 10). Сгенерированный компьютером рандомизационный список был составлен слепым методом в Биометрическом отделе Международного исследовательского института Сервье, Франция. Все сотрудники и участники исследования оставались неосведомленными о терапии на протяжении всего периода исследования.

### Обучение оценщиков

Перед началом исследования и во время исследования все исследователи прошли обучение диагностике депрессии и методике оценки основного показателя эффективности в исследовании (обучение измерениям по шкале HDRS-17 с помощью видеозаписей клинических интервью с пациентами).

Все клиницисты были достаточно опытными и были проверены в ходе обучения на согласованность измерений до начала исследований.

### Пациенты

В исследовании могли участвовать пациенты мужского или женского пола с первичным диагнозом БДР, текущим большим депрессивным эпизодом умеренной или тяжелой степени в соответствии с критериями Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 4-й редакции, пересмотр текста (*DSM-IV-TR*). Все пациенты, включен-

ные в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Для участия в исследовании требовалось, чтобы рекуррентный эпизод БДР начался за минимум 8 недель до отбора и чтобы этому эпизоду предшествовал минимум 6-месячный период с отсутствием значимых симптомов расстройства. Эпизод БДР могут протекать с или без признаков меланхолии в соответствии с критериями *DSM-IV-TR*, но при этом требовалось, чтобы расстройство не имело сезонного профиля обострений, протекало без психотических симптомов и не развивалось в послеродовом периоде.

Пациенты в возрасте от 18 до 65 лет могли участвовать в исследовании, если суммарный балл HDRS-17 был  $\geq 22$ , если сумма баллов по пунктам 1 (депрессивное настроение) + 2 (чувство вины) + 5 (инсомния: средняя) + 6 (инсомния: ранние утренние пробуждения) + 7 (работа и другие формы активности) + 8 (заторможенность) + 10 (психическая тревога) + 13 (общие соматические симптомы) по шкале HDRS-17 составляла  $> 55\%$  от суммарного балла HDRS-17, если балл Шкалы общего клинического впечатления - Тяжесть заболевания (CGI-S) был  $\geq 4$  и балл подшкалы депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии<sup>19</sup> был  $\geq 11$ . При включении пациенты должны были заполнять Шкалу дезадаптации Шихана (Sheehan Disability Scale)<sup>20</sup> – вопросник для оценки влияния симптомов на повседневную жизнь пациента, состоящий из 3-х пунктов (работа, социальная жизнь и семейные/бытовые обязанности).

Для участия в исследовании требовалось, чтобы пациенты были соматически здоровыми или, в случае соматической патологии, заболевание было стабилизированным в соответствии с данными медицинского анамнеза, физикального обследования, электрокардиографии в 12-ти отведениях и показателями клинических лабораторных анализов (биохимия и гематология).

В исследование не включались пациенты с любым из следующих расстройств по критериям *DSM-IV-TR*, идентифицированным с помощью Краткого нейropsychиатрического вопросника (Mini-International Neuropsychiatric Interview)<sup>21</sup>: (1) хроническая депрессия (депрессивный эпизод длительностью  $\geq 2$  лет); биполярное расстройство I и II типа; большое депрессивное расстройство, накладывающееся на дистимическое расстройство в соответствии с *DSM-IV-TR* (двойная депрессия); текущее паническое расстройство; обсессивно-компульсивное расстройство; посттравматическое стрессовое расстройство; острое стрессовое расстройство; шизоаффективное расстройство депрессивного типа; любое другое психотическое расстройство, включая большую депрессию с психотическими признаками; или (2) злоупотребление или зависимость от алкоголя или наркотиков в течение последних 12-ти месяцев, или любое личностное расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования. Также не

включались пациенты с риском самоубийства в соответствии с оценкой исследователя или с 4-мя баллами по пункту 3 шкалы HDRS-17.

Пациенты также исключались, если получали один из следующих методов терапии в недавнем прошлом/на момент включения: инсайт-ориентированная и структурированная психотерапия (интерперсональная терапия, психоанализ, когнитивно-поведенческая терапия), начавшаяся в пределах 3-х месяцев до включения; светотерапия, начавшаяся в течение последних 2-х недель; терапия пероральными антипсихотиками в течение последних 4-х недель; депо нейролептики в течение последних 6-ти месяцев; электросудорожная терапия (ЭСТ) в течение последних 3-х месяцев, необходимость назначения ЭСТ на момент включения (в соответствии с клинической оценкой исследователя); или терапия литием/антиконвульсантами в течение последних 4-х недель. В случае применения других препаратов требовался период отмывки, длительность которого обычно составляла 1 неделю антидепрессантов (3 недели для флуоксетина, 2 недели для неселективных ингибиторов моноаминоксидазы). На момент включения требовалось прекращение приема любых бензодиазепинов. Разрешалось применение только золпидема (1 таблетка на ночь) до 2-й недели исследования в случаях выраженной инсомнии. Кроме того в исследование не включались пациенты с текущим депрессивным эпизодом, резистентным к 2-м предыдущим курсам терапии двумя разными антидепрессантами в адекватной дозе с длительностью приема минимум 4 недели каждый, как и пациенты с отсутствием эффекта предыдущей терапии агомелатином (включая текущий эпизод).

## Оценки

Показатели эффективности и переносимости оценивались исследователями через 2, 4, 6 и 8 недели открытой терапии. У пациентов, получавших рандомизированную двойную-слепую терапию, показатели эффективности и переносимости оценивались через 2 недели после рандомизации, затем через каждые 4 недели (через 6 недель для последних 2-х визитов) до приема последней дозы двойной-слепой терапии (неделя 32 или 34). Оценки эффективности на каждом визите исследования предусматривали измерения по шкалам HDRS-17, CGI-S и CGI-I.

В периоде двойной-слепой терапии пациенты оценивались на предмет соответствия критериям *DSM-IV-TR* для большого депрессивного эпизода, если они соответствовали критериям рецидива (суммарный балл HDRS-17  $\geq 16$ , исключение из-за недостаточной эффективности [клиническая оценка на основании баллов HDRS и CGI], самоубийство или суицидальная попытка).

Главным анализом эффективности был анализ рецидивов в течение 6 месяцев после развития терапевтического эффекта (в соответствии с условиями протокола). Соответственно главным показателем было время до рецидива в периоде двойной-слепой терапии, определяемое как интервал времени между датой первого приема рандомизированной терапии и датой рецидива.

Дополнительные показатели эффективности включали изменение стартового суммарного балла HDRS-17 на каждом послестартовом визите и последнем послестартовом визите, доли респондеров на терапию (по критерию редукции стартового суммарного балла на  $\geq 50\%$ ) в периоде от недели 0 до недели 8/10, а также изменение суммарного балла HDRS-17 рандомизационного визита на каждом пострандомизационном визите и на последнем пострандомизационном визите, т.е. изменение значений от недели 8/10 до недели 32/34 (этот период также обозначался как ВН0 - ВН24). Другие дополнительные показатели эффективности включали баллы CGI-I и CGI-S за период от недели 0 до недели 8/10 (значение на каждом визите и значение на последнем послестартовом визите, а также для шкалы общего улучшения - эффект терапии, определяемый как балл 1 или 2) и за период от недели 8/10 до недели 32/34 (значение на каждом визите и значение на последнем пострандомизационном визите).

Оценки переносимости и безопасности были основаны на данных о нежелательных явлениях, сообщенных пациентами или выявленных исследователями (от недели 0 до катamnестического обследования), витальных показателях (систолическое и диастолическое артериальное давление в положении лежа, частота сердечных сокращений в положении лежа и масса тела, которые измерялись при отборе, затем на неделе 8, неделе 10 и неделе 24), биохимических и гематологических параметрах (оценки в периоде между визитом отбора и неделей 0, при рандомизации и в катamnестическом периоде) и параметров ЭКГ (запись ЭКГ проводилась при отборе и через 18 недель после рандомизации).

В случаях преждевременной отмены терапии из-за нежелательного явления проводился минимум один дополнительный визит для сбора информации, связанной с исходом этого явления.

При анализе массы тела число пациентов в каждом классе индекса массы тела (ИМТ) (недостаточный вес:  $<18.5 \text{ кг/м}^2$ ; норма:  $18.5\text{-}25.0 \text{ кг/м}^2$ ; избыточный вес:  $25.0\text{-}30.0 \text{ кг/м}^2$ ; ожирение:  $>30.0 \text{ кг/м}^2$ ) на последнем пострандомизационном визите сравнивали с ИМТ на рандомизационном визите. Рассчитывали число пациентов с изменением класса ИМТ в указанном периоде.



Комплаентность оценивали на основании подсчета возвращенных пациентами таблеток. COMPLAINTNESS анализировали на каждом визите, общую COMPLAINTNESS рассчитывали в каждом периоде исследования.

### Статистический анализ

Группы агомелатина и плацебо сравнивали по показателю времени до рецидива в интервале между визитами слепой терапии ВН0 и ВН24 с применением log rank теста, стратифицированного по типу центра и рандомизационному визиту. Для расчета отношения рисков рецидивов при терапии агомелатином в сравнении с плацебо использовалась модель Сох, связанная с тестом отношения вероятности, с поправкой на тип центра и рандомизационный визит. В целях анализа чувствительности оценивали отношение рисков рецидивов при терапии агомелатином в сравнении с плацебо с применением модели Сох с поправкой на суммарный балл HDRS-17 при включении (дополнительно к типу центра и рандомизационному визиту). Также выполнялся нестратифицированный log rank тест и применялась нескорректированная модель Сох.

Для определения точки времени, начиная с которой агомелатин и плацебо достоверно различаются по вероятности рецидивов, различия между терапевтическими группами, наблюдавшиеся на разных точках времени, анализировались путем сравнения отношения различий расчетных пропорций пациентов без рецидивов, разделенного на стандартную ошибку этого различия по отношению к стандартному нормальному распределению.

Таблица 1. Стартовые характеристики 492 пациентов, включенный в инициальный период открытой терапии агомелатином

Показатель	Значение
Возраст, средний $\pm$ SD, лет	43.2 $\pm$ 10,8
Пол, %	
мужской	29.3
женский	70,7
Диагноз БДР, рекуррентный эпизод по <i>DSM-IV-TR</i> , %	100
Тяжесть БДР по <i>DSM-IV-TR</i> , %	
умеренное	51,8
тяжелое без психотических признаков	48.2
Меланхолические признаки, %	53.7

Длительность БДР, среднее $\pm$ SD, лет	11.4 $\pm$ 8.7
Число депрессивных эпизодов, среднее $\pm$ SD	3.7 $\pm$ 2.1
Длительность текущего БДЭ, среднее $\pm$ SD, месяцы	5.1 $\pm$ 4.0
Предыдущая психофармакотерапия, %	72.6
Суммарный балл HDRS-17, средний $\pm$ SD	27.0 $\pm$ 2.7
Балл CGI Тяжесть заболевания, среднее $\pm$ SD	4.9 $\pm$ 0,7

Сокращения: CGI=Общее клиническое впечатление, HDRS-17=17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона, БДР=большое депрессивное расстройство, БДЭ=большой депрессивный эпизод.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SAS версии 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina). Ошибка I типа была установлена на 5%. Дескриптивная статистика была представлена для дополнительных показателей эффективности и нежелательных явлений в периоде двойной-слепой терапии.

Таблица 2. Стартовые демографические и клинические характеристики пациентов, рандомизированных для 6-месячной двойной-слепой терапии

<b>Показатель</b>	<b>Агомелатин (N = 165)</b>	<b>Плацебо (N = 174)</b>
Возраст, средний $\pm$ SD, лет	43,4 $\pm$ 10.9	43.1 $\pm$ 10,3
Пол, %		
мужской	27,9	23,6
женский	72.1	76.4
Диагноз БДР, рекуррентный эпизод по <i>DSM-IV-TR</i> , %	100.0	100.0
Тяжесть БДР по <i>DSM-IV-TR</i> , %		
умеренное	52.7	52.9
тяжелое без психотических признаков	47.3	47.1
Меланхолические признаки, %	49.7	51.1
Длительность БДР, среднее $\pm$ SD, лет	10.5 $\pm$ 8.6	12.4 $\pm$ 9.0
Число депрессивных эпизодов, среднее $\pm$ SD	3.5 $\pm$ 2.0	3.7 $\pm$ 2.2
Длительность текущего БДЭ, среднее $\pm$ SD, месяцы	4.4 $\pm$ 3.7	5.3 $\pm$ 3,9
Предыдущая психофармакотерапия, %	72.7	71.3
Суммарный балл HDRS-17, средний $\pm$ SD		
Неделя 8	7.6 $\pm$ 4.2	7.5 $\pm$ 4.7

Неделя 10	7.3 ±2.1	7.5 ±1.7
Балл CGI-S, среднее±SD		
Неделя 8	2.1 ±1.0	2.1 ±1.0
Неделя 10	2.1 ±0.7	2.0 ±0.7

Сокращения: CGI=Общее клиническое впечатление-Тяжесть заболевания, HDRS-17=17-пункт Шкала депрессии Гамильтона, БДР=большое депрессивное расстройство, БДЭ=большой депрессивный эпизод.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристики пациентов

Из 492 пациентов, включенных в период открытой терапии (Таблица 1), 339 пациентов (68.9%) были рандомизированы для двойной-слепой терапии: 165 пациентов в группу агомелатина и 174 пациента в группу плацебо (Рисунок 2). Терапевтические группы агомелатина и плацебо не обнаруживали достоверных различий по демографическим характеристикам пациентов (Таблица 2). Средний возраст (среднее±SD) рандомизированных пациентов составил 43.3±10.6 лет (разброс 19 – 65 лет), 74.3% пациентов были женского пола; 32.1% пациентов имели избыточный вес (25.0-30.0 кг/м<sup>2</sup>) и 22.4% страдали ожирением (>30 кг/м<sup>2</sup>).

Исходное распределение БДР по тяжести в терапевтических группах было одинаковым. Тяжелый БДЭ без психотических признаков был квалифицирован у 47.3% пациентов в группе агомелатина и 47.1% в группе плацебо. На момент отбора установлено сопоставимое в обеих терапевтических группах и выраженное негативное влияние симптомов БДР на повседневную жизнь пациентов в соответствии с баллами нарушений на работе, в социальной жизни и семейной жизни по Шкале дезадаптации Шихана (Sheehan Disability Scale).

Медиана длительности текущего эпизода составила 3.5 месяцев (среднее±SD, 4.85±3.81). Пациенты выборки исследования перенесли в среднем 3.6 больших депрессивных эпизодов (медиана, 3.0; разброс 2 - 23), включая текущий эпизод. Средний (среднее±SD) суммарный балл HDRS-17 при включении составил 27.0±2.7. На 2-й неделе терапии у 109 пациентов (22.1% от включенных пациентов) зафиксировано недостаточное улучшение на дозе 25 мг/сут и, соответственно, было предпринято повышение дозы до 50 мг/сут. В периоде открытой терапии средний (±SD) стартовый суммарный балл HDRS-17 снизился с 27.0±2.7 до 9.9±7.3 на последней послестартовой оценке, на момент которой 78.6% пациентов соответствовали критериям респондеров на терапию.

В периоде открытой терапии средний (±SD) балл CGI-S (4.9±0.7 на неделе 0) снизился до 2.4±1.3 на последней послестартовой оценке до рандомизации. На момент последней оценки

процент респондеров в соответствии с баллом CGI-I (балл 1 или 2) был 80.3%. На первый день периода двойной-слепой терапии не выявлено никаких клинически значимых различий в тяжести депрессии по баллам CGI-S между пациентами, рандомизированными в группу агомелатина ( $1.8 \pm 0.8$ ) или плацебо ( $1.8 \pm 0.7$ ).

Средняя ( $\pm$ SD) общая комплаентность составила  $98.7\% \pm 3.3\%$ , без статистически достоверных различий между группами агомелатина и плацебо.

Средний ( $\pm$ SD) суммарный балл HDRS-17 при рандомизации (неделя 8/неделя 10) составил  $6.1 \pm 2.6$  в группе агомелатина и  $6.0 \pm 2.7$  у пациентов, переведенных на плацебо.

### Эффективность

93% из всех случаев рецидивов, зафиксированных в течение 24-недельного периода двойной-слепой терапии, было квалифицировано по критерию повышения суммарного балла HDRS-17 до  $\geq 16$ . У 4-х пациентов с суммарным баллом HDRS-17, равным 15, клинический диагноз рецидива был подтвержден независимым экспертным комитетом. В то же время эксперты не подтвердили рецидив у 3-х пациентов в связи с недостаточно высоким суммарным баллом HDRS-17 был ниже (суммарный балл 12 или 13).

Таблица 3. Результаты анализа времени до рецидива в 6-месячном периоде двойной-слепой терапии

Группа	Число паци- ентов	Рецидивы		Накопленная частота реци- дивов за 175 дней, расчет- ная (SE), %	Модель Соx		Log Rank тест, значе- ние P
		n	%		Estimat	95% CI	
Общая выборка							
Агомелатин, 25-50 мг/сут	165	34	20.6	21.7 (3.3)	0.458	0.305-0.690	0.0001
Плацебо	174	72	41,4	46.6(5.0)			
Пациенты со стартовым сум- марным баллом HDRS-17 $\geq 25$							
Агомелатин, 25-50 мг/сут	128	28	21.9	22.7 (3.8)	0.432	0.277-0.673	0.0001
Плацебо	142	64	45.1	50.4(5.3)			

Сокращения: HDRS-17=17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона.

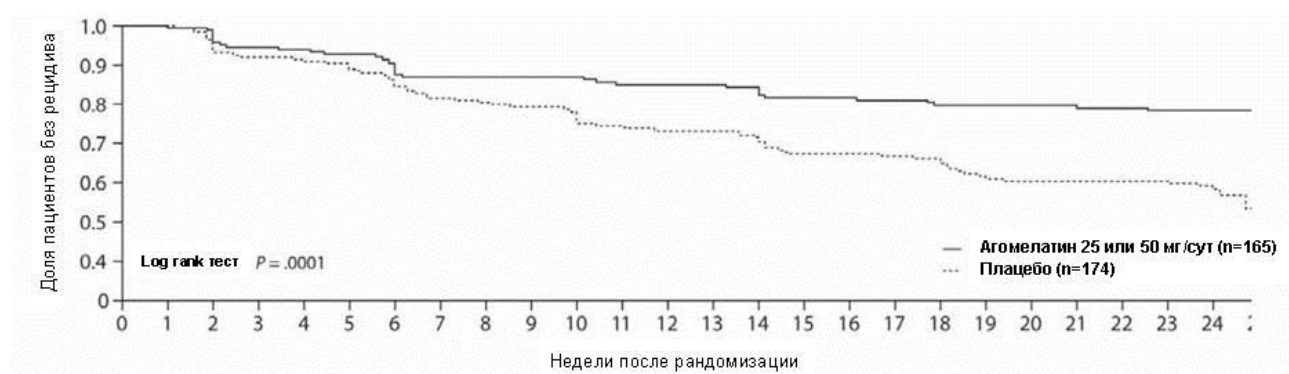


Рисунок 3. Результаты главного анализа эффективности: Время до рецидива у пациентов, получавших терапию агомелатином (n=165) и пациентов, переведенных на плацебо (n=174) в 6-месячном периоде двойной-слепой терапии (анализ выживания Kaplan-Meier)

Результаты главного анализа свидетельствуют о превосходстве агомелатина над плацебо по эффективности в профилактике рецидивов депрессии. Следует обратить внимание на то, что число пациентов с рецидивом (Таблица 3) не идентично числу преждевременно выбывших пациентов (Рисунок 2). Так, в группе агомелатина 37 пациентов были преждевременно исключены исследователями из-за недостаточной эффективности, однако у 3 из этих 37 пациентов рецидив не был подтвержден независимым экспертным комитетом, в связи с чем в анализ было включено 34 случая рецидива. В группе плацебо у 1 пациента на визите недели 24 (последний визит периода рандомизированной терапии) суммарный балл HDRS-17 был равен 17. В результате слепой оценки экспертный комитет квалифицировал этот случай как рецидив (в соответствии с критерием суммарного балла HDRS-17  $\geq 16$ ) и этот пациент был включен в анализ рецидивов за период 24 недели. Данный пациент не вошел в число преждевременно исключенных пациентов, потому что полностью завершил 24-недельный период двойной-слепой терапии. В общей выборке терапии (intention-to-treat) доля пациентов с рецидивами в периоде двойной-слепой терапии в группе агомелатина (20.6%, 34 пациента) была меньше, чем в группе плацебо (41.4%, 72 пациента). Частота рецидивов за 6 месяцев была достоверно ниже при терапии агомелатином в сравнении с плацебо (стратифицированный log rank тест,  $P=0.0001$ ), а по результатам применения скорректированной модели пропорциональных рисков Cox у пациентов, получавших терапию агомелатином, риск рецидивов снижался на 54% (модель отношения рисков Cox, 0.458; 95% CI, 0.305-0.690) (Таблица 3). В ходе анализа чувствительности было получено подтверждение этих результатов.

Кривые анализа выживаемости Kaplan-Meier свидетельствуют, что различия между агомелатином и плацебо по времени до рецидива начинались уже с момента рандомизации и постепенно нарастали на протяжении всего периода терапии (Рисунок 3). Значения *P* в отдельных точках времени свидетельствуют о достоверных статистических различиях на 5% уровне, начиная с недели 10 и далее до конца терапии: по окончании лечения разница в вероятности рецидивов в абсолютных показателях достигла 11.88% (95% CI, 3.57-20.20).

В результате *post hoc* анализа показано, что доза и коррекция дозы в фазе открытой терапии, а также на рандомизационном визите (неделя 8 или неделя 10) не влияли на выявленный эффект терапии агомелатином. Агомелатин был достоверно эффективнее плацебо в профилактике рецидивов в подгруппе пациентов с тяжелой депрессией, т.е. с суммарным баллом HDRS-17  $\geq 25$  (79.6% из 339 пациентов: агомелатин, *n*=128; плацебо, *n*=142). В этой подгруппе пациентов доля пациентов с рецидивом за 6 месяцев составила в группе агомелатина 21.9% (28 пациенты), а в группе плацебо 45.1% (64 пациентов). В результате анализа выживаемости установлены статистически достоверные различия в пользу агомелатина (log rank тест, *P*=.0001). Риск рецидивов достоверно снизился на 57% у пациентов, принимавших агомелатин, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (Таблица 3).

В периоде двойной-слепой терапии эффект длительной терапии в соответствии с суммарными баллами HDRS-17 был стабильным в группе агомелатина и обнаруживал небольшое снижение в группе плацебо. Так, средний ( $\pm$ SD) суммарный балл HDRS-17 на момент рандомизации и финальной оценки составил  $6.1 \pm 2.6$  и  $7.5 \pm 7.0$ , соответственно, у пациентов, получавших агомелатин, и  $6.0 \pm 2.7$  и  $10.6 \pm 8.4$ , соответственно, у пациентов, получавших плацебо, что соответствует среднему ( $\pm$ SD) изменению суммарных баллов за этот период на  $1.4 \pm 6.9$  в группе агомелатина и  $4.7 \pm 8.4$  в группе плацебо.

Сходные закономерности выявлены в баллах CGI. При последней пострандомизационной оценке в общей выборке терапии (intention-to-treat) средние ( $\pm$ SD) баллы были ниже в группе агомелатина ( $2.1 \pm 1.2$  для оценки тяжести заболевания и  $3.8 \pm 1.6$  для оценки общего улучшения), чем в группе плацебо ( $2.6 \pm 1.5$  и  $4.4 \pm 1.7$ , соответственно). В соответствии с динамикой показателей тяжести заболевания терапевтический эффект, достигнутый в периоде открытой терапии, стойко сохранялся в периоде двойной-слепой терапии в группе агомелатина, но значительно снижался в группе плацебо.

Средняя ( $\pm$ SD) общая комплаентность составила  $95.6\% \pm 11.1\%$  без достоверных различий между группами агомелатина и плацебо.

Более половины включенных в исследование пациентов имели избыточный вес (154 пациента, 31.3%) или страдали ожирением (109 пациентов, 22.1%), однако эффект агомелатина по за-

вершении периода открытой терапии не зависел от этих показателей (пациенты с избыточным весом: среднее $\pm$ SD изменение балла HDRS-17 составило  $-17.6\pm 7.4$ , 79.2% пациентов квалифицированы как респондеры; пациенты с ожирением: среднее $\pm$ SD изменение балла HDRS-17 составило  $-17.4\pm 6.9$ ; 84.4% пациентов квалифицированы как респондеры). У пациентов с нормальной массой тела среднее ( $\pm$ SD) изменение балла HDRS-17 составило  $-16.5\pm 7.7$  и 75.2% пациентов были квалифицированы как респондеры.

Масса тела также не оказывала значимого влияния на доли пациентов с рецидивами в периоде двойной-слепой терапии: процент пациентов в подгруппах агомелатина был примерно в два раза ниже, чем в соответствующих подгруппах плацебо (доля пациентов с рецидивом среди участников с нормальным ИМТ: 16.2% в группе агомелатина против 37.2% в группе плацебо; пациенты с избыточным весом: 25.9% в группе агомелатина против 46.4% в группе плацебо; пациенты с ожирением: 20.9% в группе агомелатина против 41% в группе плацебо). Доля пациентов, полностью завершивших терапию исследования, среди участников с нормальным ИМТ составила 70.6%. В подгруппах пациентов с избыточным весом и с ожирением доли участников, полностью завершивших терапию, составили 66.7% и 72.1%, соответственно.

### **Преждевременное исключение**

В течение 8- или 10-недельного периода открытой терапии 153 пациента (31.1%) преждевременно выбыли преждевременно выбыли из исследования, из них 44 (8.9%) были исключены по причине недостаточной эффективности в соответствии с оценкой исследователей, 55 (11.1%) не соответствовали критериям включения в период рандомизированной терапии из-за недостаточного эффекта и 25 (5.1%) выбыли из-за нежелательных явлений (Рисунок 2).

Из 339 пациентов, участвовавших в периоде двойной-слепой терапии исследования (165 пациенты в группе агомелатина и 174 в группе плацебо), 115 больных из группы агомелатина (69.7%) (из них 17 получали агомелатин в дозе 50 мг) и 91 в группе плацебо (52.3%) завершили 24-недельное исследование.

В периоде двойной-слепой терапии 133 из 339 пациентов (39.2%) преждевременно выбыли из исследования, преимущественно из-за недостаточной эффективности (31.9%). Доля преждевременно исключенных пациентов была ниже в группе агомелатина (30.3%), чем в группе плацебо (47.7%), причем это различие преимущественно определялось меньшим числом исключений из-за недостаточной эффективности в группе агомелатина (37 пациентов [22.4%] в группе агомелатина против 71 [40.8%] в группе плацебо).

Таблица 4. Наиболее частые нежелательные явления, выраженные в процентах пациентов в группах агомелатина и плацебо в периоде двойной-слепой терапии (минимум 3 пациента в группе агомелатина).

Нежелательное явление, %	Агомелатин (n = 165)	Плацебо (n=174)
Головная боль	7.9	6.3
Назофарингит	6,7	9.8
Боль в спине	5,5	3.4
Грипп	3.6	5.2
Инфекция верхних дыхательных путей	2,4	2.3
Гастроэнтерит	1.8	2,9
Синусит	1.8	2.3
Боль в шее	1.8	...
Запор	1.8	...
Диспепсия	1.8	...
Ранняя инсомния	1.8	...

Символ: ...=Нет.

В этом периоде общая частота преждевременного исключения по иным причинам, кроме недостаточной эффективности, была сопоставимой в обеих терапевтических группах: 7.8% (13 пациентов) из числа пациентов, получавших терапию агомелатином, и 6.9% (12 пациентов) среди пациентов, получавших плацебо.

### Переносимость

Четыре пациента (2.4%) в группе агомелатина и 1 пациент (0.6%) в группе плацебо преждевременно выбыли из исследования из-за нежелательных явлений в периоде двойной-слепой терапии. В обеих группах большинство нежелательных явлений в периоде двойной-слепой терапии были легкими или умеренными, а процентные доли пациентов с минимум 1 нежелательным явлением были одинаковыми (n=85 [51.5%] в группе агомелатина и n=91 [52.3%] в группе плацебо). 27 пациентов (8.0%), у которых отмечалось минимум 1 тяжелое нежелательное явление, примерно равномерно распределились между группами агомелатина (n=12 [7.3%]) и плацебо (n=15 [8.6%]). Наиболее типичные нежелательные явления в группе агомелатина были такими же, как в группе плацебо: головная боль (7.9% пациентов против 6.3% в группе плацебо), назофарингит (6.7% пациентов против 9.8% в группе плацебо) и боль в



спине (5.5% пациентов против 3.4% в группе плацебо) (Таблица 4). На период исследования не было зафиксировано ни одного случая смерти.

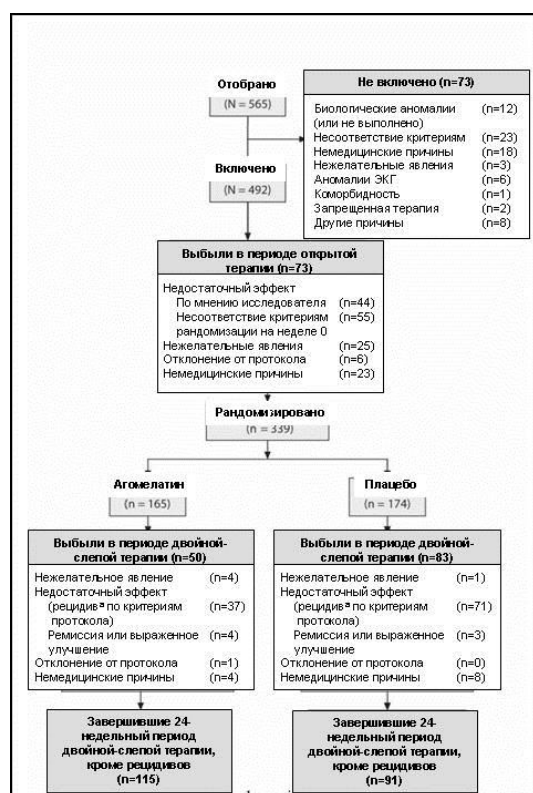


Рисунок 2. Распределение включенных и рандомизированных пациентов

<sup>a</sup> Все случаи рецидива депрессии по оценке исследователей рассматривались слепым методом независимым экспертным комитетом по завершении периода двойной-слепой терапии для подтверждения или опровержения диагноза рецидива.

Сокращение: ЭКГ=электрокардиограмма.

В результате анализа профиля нежелательных явлений, возникавших в течение первого месяца после рандомизации, не обнаружено никаких признаков симптомов отмены, связанных с резким прекращением терапии агомелатином через 8 или 10 недель приема препарата (Таблица 5).

Также не установлено никаких клинически значимых средних изменений стартовых значений или различий между терапевтическими группами в лабораторных и витальных показателях. Вес пациентов оставался стабильным в течение всего периода терапии агомелатином, независимо от дозы агомелатина или класса ИМТ на день рандомизации.

Таблица 5. Нежелательные явления, предполагающие возможность развития симптомов отмены в течение первого месяца после рандомизации, выраженные в процентах пациентов в группах агомелатина и плацебо

Нежелательное явление, %	Агомелатин (n=165)	Плацебо (n = 174)
Астения	0.6	...
Усиление депрессии	...	0.6
Диарея	...	...
Головная боль	3.6	3.4
Инсомния	0.6	...
Раздражительность	...	0.6
Мышечные спазмы	0.6	...
Скелетномышечные боли	3.6	2.3
Тошнота/рвота	1.8	...
Сердцебиение	...	0.6

Символ: ...=Нет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования содержат убедительные доказательства значительной редукции риска рецидивов при терапии агомелатином 25 или 50 мг/сут в течение 6 месяцев в сравнении с плацебо, полученные двойным-слепым методом. В этом исследовании агомелатин, который обладает новейшим фармакологическим профилем, обнаружил два важных клинических преимущества. Во первых, клинически значимая редукция риска рецидивов подтверждает эффективность агомелатина при купирующей терапии: активный препарат должен был быть особенно эффективным в периоде открытой терапии.<sup>22</sup> Во вторых, установленный профиль рецидивов свидетельствует, что резкая отмена агомелатина не сопровождается повышенным риском обострения депрессии.

Эффективность агомелатина 25 или 50 мг/сут при тяжелой депрессии подтверждена результатами 3-х плацебо-контролируемых исследований и мета-анализа объединенных данных этих трех исследований.<sup>13</sup> Показано, что тяжесть депрессии перед началом лечения оказывает значительное влияние на риск рецидивов после завершения инициальной терапии.<sup>3</sup> В настоящем исследовании получены доказательства значимой эффективности агомелатина в длительной профилактике рецидивов в сравнении с плацебо, даже у пациентов с более тяже-

лой депрессией. Соответственно успешная профилактика рецидивов в популяции с повышенным риском рецидивов подтверждает высокий антидепрессивный эффект.

Частота рецидивов при терапии агомелатином сопоставима с аналогичными показателями, установленными в исследованиях других антидепрессантов, включая дулоксетин,<sup>23</sup> флуоксетин,<sup>24</sup> венлафаксин,<sup>25</sup> миртазапин<sup>26</sup> и эсциталопрам.<sup>27,28</sup> Действительно, в результате анализа литературы был выявлен однородный профилактический эффект без каких либо различий в частоте рецидивов между отдельными классами антидепрессантов, несмотря на различия в критериях рецидивов.<sup>3</sup> Во всех этих исследованиях у пациентов, которые квалифицировались как респондеры на открытую терапию антидепрессантами и затем переводились на прием плацебо вероятность рецидива достигала примерно 40% против примерно 20% среди пациентов, продолжавших приема антидепрессантов.

Однако в настоящем исследовании агомелатин не отличался от плацебо до 6 недели рандомизированной терапии. Напротив, у пациентов, переведенных на плацебо, отмечалось постепенное увеличение числа рецидивов в сравнении с пациентами, продолжавшими терапию агомелатином. Эти данные отличаются от результатов других аналогичных исследований, в которых зафиксировано быстрое накопление рецидивов после резкой отмены антидепрессантов.<sup>23-26,28</sup> Действительно, в соответствии с установленным ранее классическим профилем рецидивов значительное расхождение между активным препаратом и плацебо начиналось довольно быстро, уже в течение 1-го месяца после рандомизации, причем именно на этот период приходилась наибольшая часть различий, фиксируемых по завершении исследований.<sup>23-26,28</sup>

Скептически настроенный наблюдатель может объяснить подобные расхождения феноменом отмены, достаточно выраженным в случаях прекращения приема других антидепрессантов.<sup>23,29,30</sup> Все доступные на сегодня антидепрессанты, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы и атипичные препараты, такие как венлафаксин, миртазапин, тразодон и дулоксетин, характеризуются отдельными опубликованными наблюдениями или предупреждениями в инструкциях по применению о возможности неблагоприятных реакций в связи с резким прекращением приема препарата или на фоне снижения дозы.<sup>31</sup> Такие симптомы отмены развиваются остро, обычно в первые 3 дня после прекращения приема антидепрессанта, и нарушения, которые похожи на рецидив депрессии, в действительности могут быть проявлениями синдрома отмены.<sup>31</sup> В исследованиях эсциталопрама и дулоксетина в профилактике рецидивов различия между группами плацебо и активного препарата появлялись уже в течение 1-го месяца после рандомизации, т.е. в периоде, в котором выявляется

наибольшее число нежелательных явлений.<sup>23,25,28</sup> Нежелательные явления могут повышать риск истинного рецидива, нарушать слепой метод оценки и снижать истинный показатель рецидивов.

Постепенное снижение дозы может способствовать редукции частоты симптомов отмены,<sup>32</sup> однако, опять же, большая часть финальных различий между плацебо и активной терапией накапливается на 6-8 неделе. Следовательно фармакологические свойства этих веществ могут включать транзиторное разрушение ключевых нейротрансмиттеров, аналогичное эффекту экспериментального разрушения моноаминов. Например, предполагается возможность временного дефицита серотонина в синапсах после резкого прекращения приема СИОЗС.<sup>33</sup> Считается, что это приводит непосредственно или опосредованно к развитию синдрома отмены антидепрессанта через нисходящее влияние на другие нейротрансмиттерные системы, вовлеченные в развитие депрессивного расстройства (например, норадреналин, дофамин и  $\gamma$ -аминомасляная кислота). В условиях такой перестройки нейротрансмиттерных систем постепенное снижение дозы препарата вряд ли может оказаться действенным. Подобные эффекты разрушения моноаминов могут провоцировать истинный рецидив, что является несомненным недостатком для пациента.

Установленный в нашем исследовании профилактики рецидивов профиль рецидивов при терапии агомелатином, отличающийся от аналогичного профиля для других антидепрессантов, согласуется с результатами специального исследования симптомов отмены, в котором было показано, что резкое прекращение приема агомелатина не сопровождается развитием острых нарушений.<sup>15</sup> В нашем исследовании низкая чистота ранних (до 6-8 недель после рандомизации) рецидивов у пациентов, переведенных на плацебо, соотносится с низким уровнем нежелательных явлений в течение первого месяца после рандомизации. Мы считаем, что в случае агомелатина отсутствие симптомов отмены означает, что риск рецидивов не повышается вследствие непосредственной реакции на отмену препарата и, соответственно, эффективность поддерживающей терапии не переоценивается: рецидивы, выявленные у пациентов в группе плацебо, были обусловлены исключительно обострением основного расстройства.

Интересно отметить, что в исследованиях бупропиона и флуоксетина в профилактике рецидивов также показано позднее нарастание различий между активными препаратами и плацебо,<sup>34,35</sup> однако сопоставление результатов этих исследований и настоящего исследования затруднено из-за больших различий в дизайне и дефинициях конечных точек. Более того, пока не публиковалось данных, подтверждающих отсутствие синдрома отмены при прекращении терапии бупропионом, а отсутствие синдрома отмены при остановке терапии флуоксетином

является фармакокинетическим феноменом, обусловленным длительным периодом полужизни главного активного метаболита этого препарата, норфлуоксетина.

Теперь рассмотрим данные, касающиеся доз агомелатина и ИМТ пациентов. Во первых, доля пациентов с рецидивами в периоде двойной-слепой терапии одинаково уменьшалась в подгруппах больных, получавших 25 мг/сут и 50 мг/сут. Увеличение дозы до 50 мг, которое проводилось двойным-слепым методом у пациентов без достаточного улучшения на фоне применения дозы 25 мг, непосредственно соотносится с клинической практикой. Во вторых более половины включенных пациентов обнаруживали избыточный вес или ожирение. У таких пациентов агомелатин был столь же эффективен по завершении периода открытой терапии (изменение балла HDRS-17: -17.6, более 80% больных оказались респондером), как и у пациентов с нормальным весом, причем с одинаково хорошей комплаентностью к терапии (доля завершивших исследование пациентов составила 70.6% среди участников с нормальным ИМТ, 66.7% и 72.1% среди участников и избыточным весом и ожирением, соответственно). Эти данные значительно отличаются от результатов оценки СИОЗС,<sup>36</sup> в исследованиях которых больные депрессией с избыточным весом или ожирением отличались по выраженности эффекта от пациентов депрессией, характеризующихся нормальным весом. Избыточный вес и ожирение предикторами неблагоприятного прогноза терапии у пациентов с БДР.<sup>37</sup> Эти данные могут иметь важное практическое значение и требуют дальнейшего подтверждения на более крупных когортах пациентов.

Широко признано, что переносимость обязательно связана с комплаентностью пациентов, как при купирующей, так и при длительной поддерживающей терапии и существенно влияет на общий результат лечения.<sup>38,39</sup> Результаты данного исследования подтверждают хорошую комплаентность пациентов к терапии агомелатином, о чем свидетельствует тот факт, что 70% пациентов в группе агомелатина полностью завершили период двойной-слепой терапии. Общий уровень ретенции в нашем исследовании, достигающий 42%, сопоставим с показателем, который обычно выявляется в исследованиях других антидепрессантов со сходным дизайном.<sup>23-25,40</sup> Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований,<sup>9,11</sup> в которых установлена сопоставимая с плацебо переносимость и безопасность агомелатина в обеих дозах.

Таким образом, результаты проведенного проспективного исследования свидетельствуют об эффективности агомелатином в профилактике рецидивов при 6-месячной двойной-слепой поддерживающей терапии пациентов с БДР, квалифицированных как респондеры на инициальную купирующую терапию агомелатином в течение 8 – 10 недель. Дизайн исследования и фармакологические свойства агомелатина определяют особый интерес к полученным ре-

зультатам. Итак, выполненную оценку эффективности поддерживающей терапии новым антидепрессантом можно считать надежной, поскольку прекращение приема препарата не приводит к развитию синдрома отмены. Напротив, установленная в исследовании частота рецидивов после перевода на плацебо, по всей видимости, обусловлена исключительно обострением основного расстройства.

**Названия препаратов:** бупропион (Аплензин, Веллбутрин и др.), дулоксетин (Симбалта), эсциталопрам (Лексапро и др.), флуоксетин (Прозак и др.), миртазапин (Ремерон и др.), венлафаксин (Эффексор и др.), золпидем (Амбиен, Эдлуар и др.).

**Место работы авторов:** Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Headington, Oxford, United Kingdom (доктор Goodwin); Department of Psychiatry, Stellenbosch University, Tygerberg, Cape Town, South Africa (доктор Emsley); Institut de Recherches Internationales Servier (IRIS), Courbevoie (доктор Rembry); Hopital Sainte-Anne Service, Clinique des Maladies Mentales et de l'Encephale, Paris (доктор Rouillon), France.

**Вклад авторов:** Авторы имели полный доступ ко всем данным исследования и несут ответственность за целостность данных и аккуратность анализа данных.

**Участники группы исследования агомелатина:** В представленном исследовании наряду с авторами данной публикации также участвовали: (из Австралии) G. D. Burrows, MD, Austin и Repatriation Medical Centre, Heidelberg, Victoria; P. Eizenberg, MD, Ivanhoe, Victoria; S. Jespersen, MD, Werribee Mercy Hospital Academic и Research Unit, Melbourne, Victoria; Prof. J. W. G. Tiller, MD, Albert Road Clinic, Melbourne, Victoria; M. T. Theodoros, MD, Brisbane, Queensland; T. George, MD, Everton Park, Queensland; Prof. P. Boyce, MD, Westmead Hospital, New South Wales; и R. D'Souza, MD, Northern Psychiatric Research Unit, Victoria; (из Финляндии) Prof. U. Lepola, MD, Psychiatripalvelu Kuopio Psychiatripalvelu Oy Asemakatu Kuopio; A. Ahokas, MD, Laakarikeskus Mehilainen, Helsinki; J. Jaaskelainen, MD, Privater, Kuopio; R. Jokinen, MD, Lansi-Suomen Erikoislaakaripalvelut, Turku; L. Lahdelma, MD, Mehilainen Ympyratalo, Helsinki; T. Mannikko, MD, Keski-Suomen Terveystalo, Jyväskylä; A. Savela, MD, Klaara-Keskus, Helsinki; A. Timonen, MD, Psykiatripalvelu AT Oy, Espoo; M. L. Junnila, MD, Lansi-Suomen Erikoislaakaripalvelut, Turku; J. J. Vuorenmaa, MD, Seinajoen Laakaritalo, Seinajoki; и P. V. Roponen, MD, Doctor PRO Ky, Lahti; (из Франции) M. Arnould, MD, Strasbourg; J-D. Blondeau, MD, Belley; D. Bonneau, MD, Thouars; B. Bonnet-Guerin, MD, Chatou; M. Cazenave, MD, CMP Villemeur, Eysines; D. Dassa, MD, Pole Universitaire de Psychiatrie Hopital Sainte Marguerite, Marseille; J-P. Herve, MD, Rennes; M. Huther, MD, Strasbourg; M. Lambert, MD, Angers; J-M. Letzelter, MD, Strasbourg; A. Lion, MD, Gamburgsheim;

P. Marmor, MD, Strasbourg; G. Mongin, MD, Cabinet Medical Rond-point d'Assa, Montpellier; D. Parent, MD, Maison Medicale Pasteur, Wattrelos; C. Ridel, MD, Nantes; J. N. Ruch, MD, Strasbourg; R. Sourbets, MD, Tarbes; J-L. Szarvas, MD, Boersch; P. Uge, MD, Bordeaux; и N. Vaillant, MD, CHS La Charite sur Loire; M. Willard, MD, Strasbourg; (из Южной Африки) K. Botha, MD, Paarl Medical Centre, Paarl; C. Magnus, MD, Northcliff Day Clinic, Blackheath, Johannesburg; C. Maud, MD, Westville Hospital, Westville, Durban; P. Strong, MD, Goodwood, Cape Town; I. Westmore, MD, Wesdene, Bloemfontein; и H. Wessels, MD, Kempton Park; (из Великобритании) L. M. Adler, MD, Belmont Health Centre, London; J. Brunskill, MD, The Pulteney Practice, Bath; J. R. Cecil, MD, Brannel Surgery, Saint Austell, Cornwall; A. Ellery, MD, Cape Cornwall Surgery, St Just, Penzance; T. Hall, MD, Knowle House Surgery, Plymouth; P. C. Mceleny, MD, The Antony Road Surgery, Torpoint; I. Orpen, MD, St James's Surgery, Bath; S. Purnell-Mullick, MD, The Atherstone Surgery Atherstone; J. Purohit, MD, Brannel Surgery, Saint Austell Cornwall; J. Ryan, MD, Alverton Surgery, Penzance; A. Smithers, MD, Park-Leys Medical Practice, Coventry; и T. Wall, MD, St Johns Health Centre, Woking.

**Заявление о финансовых интересах:** Доктор Goodwin получает гранты от Sanofi-Aventis и Servier, получает гонорары за лекции от AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Lundbeck, Sanofi-Aventis и Servier и за консультации от AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Lundbeck, P1Vital, Sanofi-Aventis, Servier и Wyeth; а также получает другую финансовую или материальную поддержку от Lilly. Доктор Emsley выступает с устными сообщениями и участвует в экспертных комитетах с получением гонораров для AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lundbeck, Organon, Pfizer, Servier и Wyeth и получает финансирование для научных исследований от Janssen, Lundbeck и AstraZeneca. Доктор Rouillon получает гонорары за консультации от Servier, Janssen, Lilly и GlaxoSmithKline; участвует в экспертных комитетах для Lundbeck, Lilly, Organon и Sanofi-Aventis; и получает гонорары за устные сообщения или координацию исследований от Wyeth, Bristol-Myers Squibb и Biocodex. Доктор Rembry сообщает об отсутствии каких либо дополнительных финансовых или других отношений, касающихся предмета данной статьи.

**Финансирование/поддержка:** Данное исследование спонсировалось Servier, Courbevoie, France.

**Предыдущие презентации:** Результаты исследования были представлены на 20-м Ежегодном Собрании Европейского колледжа по нейропсихофармакологии, который проходил 13-17 октября в Вене, Австрия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Byrne SE, Rothschild AJ. Loss of antidepressant efficacy during maintenance therapy: possible mechanisms and treatments. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:279-288. PubMed
2. Prien RF, Kupfer DJ. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am J Psychiatry*. 1986;143:18-23. PubMed
3. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:653-661. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(03)12599-8
4. Depression Guideline Panel. *Treatment of Major Depression*. Vol. 2. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research; 1993.
5. Thase ME. Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(suppl 6):15-19. PubMed
6. Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med*. 2004;5:523-532. PubMed doi:10.1016/j.sleep.2004.07.009
7. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine(2C) receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:954-964. PubMed doi:10.1124/jpet.103.051797
8. Audinot V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C, et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2003;367(6):553-561. PubMed doi:10.1007/s00210-003-0751-2
9. 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;10:661-673. PubMed
10. Yous S, Andrieux J, Howell HE, et al. Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor. *J Med Chem*. 1992;35:1484-1486. PubMed doi:10.1021/jm00086a018
11. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonineric 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. PubMed doi:10.1097/00004850-200209000-00004



12. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16:93-100. PubMed doi:10.1016/j.euroneuro.2005.09.002
13. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22:283-291. PubMed doi:10.1097/YIC.0b013e3280c56b13
14. Kennedy SH, Rasmussen JG, Fulton K. "Sex FX" differentiates depressed and non-depressed populations and demonstrates a favorable sexual side effect profile for agomelatine in the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9:S182.
15. 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;19:271-280. PubMed doi:10.1097/01.yic.0000137184.64610.c8
16. ICH Topic E6. guidance for good clinical practice. European Medicines Agency Web site. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>. Accessed July 16, 2009.
17. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62. PubMed doi:10.1136/jnnp.23.1.56
18. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976:218-222.
19. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-370. PubMed doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
20. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11(suppl 3):89-95. PubMed doi:10.1097/00004850-199606003-00015
21. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(suppl 20):22-33. PubMed
22. FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee*. Silver Spring, Maryland: Food and Drug Administration; 2005.
23. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry.* 2006;188:346-353. PubMed doi:10.1192/bjp.188.4.346

24. Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1247-1253. PubMed
25. Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, et al. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2004;38:249-257. PubMed doi:10.1016/j.jpsychires.2003.10.004
26. Nierenberg AA, Quitkin FM, Kremer C, et al. Placebo-controlled continuation treatment with mirtazapine: acute pattern of response predicts relapse. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1012-1018. PubMed doi:10.1038/sj.npp.1300405
27. 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;67:1767-1775. PubMed
28. Rapaport MH, Bose A, Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:44-49. PubMed
29. Greenhouse JB, Stangl D, Kupfer DJ, et al. Methodologic issues in maintenance therapy clinical trials. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:313-318. PubMed
30. Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, et al. Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11:173-180. PubMed doi:10.1016/S0924-977X(01)00083-9
31. Warner CH, Bobo W, Warner C, et al. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician*. 2006;74:449-456. PubMed
32. Allgulander C, Florea I, Huusom AK. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9:495-505. PubMed doi:10.1017/S1461145705005973
33. Lane RM. Withdrawal symptoms after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *J Serotonin Research*. 1996;3:75-83.
34. Stewart JW, Quitkin FM, McGrath PJ, et al. Use of pattern analysis to predict differential relapse of remitted patients with major depression during 1 year of treatment with fluoxetine or placebo. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:334-343. PubMed doi:10.1001/archpsyc.55.4.334
35. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry*. 2002;51:753-761. PubMed doi:10.1016/S0006-3223(01)01317-8
36. Khan A, Schwartz KA, Kolts RL, et al. BMI, sex, and antidepressant response. *J Affect Disord*. 2007;99:101-106. PubMed doi:10.1016/j.jad.2006.08.027

37. Kloiber S, Ising M, Reppermund S, et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry*. 2007;62:321-326. PubMed doi:10.1016/j.biopsych.2006.10.001
38. Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther*. 2003;25:2289-2304. PubMed doi:10.1016/S0149-2918(03)80220-5
39. Roose SP. Tolerability and patient compliance. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(suppl 17):14-17. PubMed
40. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, et al. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:782-788. PubMed