

# **Антидепрессивный эффект агомелатина с сравнением с СИОЗС/ИОЗСН: результаты анализа объединенной базы данных очных сравнительных исследований без плацебо контроля**

**Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control**

Siegfried Kasper<sup>a</sup>, Emmanuelle Corruble<sup>b</sup>, Anthony Hale<sup>c</sup>, Patrick Lemoine<sup>c</sup>, Stuart A. Montgomery<sup>f</sup> и Maria-Antonia Quera-Salva<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Department of Psychiatry и Psychotherapy, Medical University of Vienna, AKH, Vienna, Austria, <sup>b</sup>INSERM U699, Service de psychiatrie, Hôpital Kremlin Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, <sup>c</sup>Clinique Lyon-Lumière, Meyzieu Lyon Bron, <sup>d</sup>Sleep Unit, Raymond Poincaré Hospital, Garches, APHP, France, <sup>e</sup>Trust Headquarters, St Martin's Hospital, Canterbury, Kent и <sup>f</sup>School of Medicine, Imperial College, University of London, London, UK

Адрес для корреспонденции: Siegfried Kasper, MD, Department of Psychiatry и Psychotherapy, Medical University of Vienna, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Vienna, Austria

Tel: +43 1 404003568; fax: +43 1 404003099; e-mail: [sci-biolpsy@meduniwien.ac.at](mailto:sci-biolpsy@meduniwien.ac.at)

International Clinical Psychopharmacology 2012, 00:000-000

Анализ объединенной базы данных проводился с целью сравнения агомелатина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) по степени антидепрессивного эффекта. Для анализа отбирались очные сравнительные, двойные слепые, рандомизированные исследования без плацебо контроля, в которых антидепрессанты назначались в зарегистрированных дозах и главным инструментом оценки эффективности была Шкала депрессии Гамильтона (HAM-D<sub>17</sub>). Выделено 6 сравнительных исследований агомелатина с венлафаксином, сертралином, флуоксетином, пароксетином или эсциталопрамом. Различия между препаратами рассчитывались на основании последних послестартовых оценок (6, 8 или 12 недель терапии). В сумме в этих исследованиях было рандомизировано 2034 пациента (возраст 47.6±14.9 лет; 73% женщины; суммарный балл HAM-D<sub>17</sub> 26.9±3.0). Полную выборку анализа составили 1997 пациентов (1001 получали агомелатин; 996 получали СИОЗС/ИОЗСН). Выявлены достоверные различия в суммарных баллах HAM-D<sub>17</sub>, отражающие более выраженную редукцию [E(SE), 0.86 (0.35), 95% доверительный интервал 0.18-1.53, P=0.013] и более высокие доли респондеров по критериям шкалы HAM-D<sub>17</sub> (P=0.012) и Шкалы общего клинического впечатления - Улучшение (P=0.032) при терапии агомелатином в сравнении с СИОЗС/ИОЗСН. Сходные результаты получены у пациентов с тяжелой депрессией.

Агомелатин лучше переносился пациентами, чем СИОЗС/ИОЗСН. Агомелатин обладает более благоприятными профилями эффективности и переносимости с сравнением с антидепрессантами классов СИОЗС и ИОЗСН, включая препараты, считающиеся наиболее эффективными, в связи чем представляется обоснованной оценка соотношения риск/польза для агомелатина как препарата первого выбора для терапии большого депрессивного расстройства.

Ключевые слова: агомелатин, антидепрессант, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин, переносимость, венлафаксин

## Введение

Агомелатин – сравнительно новый антидепрессант с принципиально иным механизмом действия в сравнении со стандартными механизмами обратного захвата моноаминов, лежащими в основе эффектов селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Агомелатин уже получает признание во всем мире как эффективное средство терапии большого депрессивного расстройства (БДР). Агомелатин действует как агонист мелатонинергических  $M_1$  и  $M_2$  рецепторов и антагонист 5-HT<sub>2C</sub> рецепторов. Синергизм этих двух механизмов обеспечивает антидепрессивный эффект с особенно ценным положительным влиянием на циркадианные ритмы (Kasper и Hamon, 2009). Эффекты агомелатина реализуются без повышения плазменных уровней аминов, связанного с хорошо известными серотонинергическими и норадренергическими нежелательными явлениями, присущими СИОЗС или ИОЗСН, такими как тошнота, жажда, сердцебиение и сухость во рту (Racagni et al., 2011).

Агомелатин является эффективным антидепрессантом, что подтверждено в сравнении с плацебо при кратковременной (Loo et al., 2002; Kennedy и Emsley, 2006; Olie и Kasper, 2007) и длительной терапии (Goodwin et al., 2009).

В феврале 2009 года агомелатин зарегистрирован Комитетом по медицинским продуктам для применения у человека при Европейском медицинском агентстве (Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency) для терапии больших депрессивных эпизодов у взрослых. На сегодня агомелатин одобрен для применения в 29 Европейских странах и более 50 стран в других регионах. Недавно был опубликован обзор данных по эффективности агомелатина (Hickie и Rogers, 2011). Агомелатин эффективен при тяжелой депрессии (Montgomery и Kasper, 2007) и оказывает быстрое симптоматическое действие. К явным преимуществам агомелатина относится отсутствие симптомов отмены при резкой остановке приема препарата (Montgomery et al., 2004) и менее выраженные эффекты со стороны половой системы в сравнении с венлафаксином XR (Kennedy et al., 2008). Несмотря на явную эффективность нового антидепрессанта обычно сложно определить уровень его эффективности относительно других антидепрессантов без двойных слепых сравнительных исследований с применением представителей основных классов антидепрессантов, таких как СИОЗС и ИОЗСН.

Наиболее убедительные доказательства превосходства в эффективности одного антидепрессанта над другими можно получить в рандомизированных, двойных слепых очных сравнительных исследованиях. В соответствии с заключением группы экспертов, полученным в результате анализа опубликованных в доступной литературе исследований с использованием стандартных административных критериев, требующих подтверждения превосходства в эффективности в

минимум двух двойных-слепых рандомизированных исследованиях с применением зарегистрированных доз, только 3 антидепрессанта превосходят другие по эффективности: эсциталопрам, венлафаксин и кломипрамин (Montgomery et al., 2007). Этот анализ был опубликован до регистрации агомелатина как антидепрессанта и до публикаций результатов сравнительных исследований агомелатина. На сегодня выполнено 3 рандомизированных двойных слепых исследования, в которых агомелатин достоверно превосходил по степени редукции балло Шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) сертралин (Kasper et al., 2010) и флуоксетин (Hale et al., 2010) и по показателям Шкалы общего клинического впечатления - Улучшение (CGI-I) - венлафаксин (Lemoine et al., 2007).

Альтернативным методом сравнения по эффективности является мета-анализ данных двойных слепых рандомизированных очных сравнительных исследований двух антидепрессантов в зарегистрированных дозах. Например, в результате таких мета-анализов с использованием данных отдельных исследований было показано, что эсциталопрам превосходит по эффективности другие антидепрессанты (СИОЗС и ИОЗСН) (Kennedy et al., 2006), а венлафаксин более эффективен, чем СИОЗС (Nemeroff et al., 2008). В этой статье представлены результаты мета-анализа данных пациентов, участвовавших в двойных слепых рандомизированных очных сравнительных исследованиях агомелатина с другими антидепрессантами, в которых в качестве главного инструмента для оценки эффективности использовалась шкала HAM-D<sub>17</sub>.

Преимуществом метода мета-анализа является возможность обработки данных большего числа пациентов, что повышает мощность аппарата для выявления потенциальных различий между группами. К недостаткам мета-анализа следует отнести, наряду с другими ограничениями (Huf et al., 2011), предположение эквивалентности включаемых в него исследований в дизайне и научной значимости, а также эквивалентности вкладов каждого исследования в результаты анализа. Это может быть так, а может и нет. Однако включенные в наш мета-анализ исследования имели очень похожий дизайн, использовали одинаковые шкалы для определения и анализа главного показателя эффективности, поэтому их данные можно рассматривать как валидную базу для сравнительной оценки эффективности. Основное различие между избранными исследованиями состояло в длительности сроков купирующей терапии (от 6 до 12 недель).

Непрямой мета-анализ не свободен от предположения эквивалентной информативности всех исследований, независимо от изученной популяции или использованной методологии. Этот метод заменяет оценку вероятности эффекта в сопоставлении с определенным объектом сравнения в принципиально разных исследованиях, включая различия в изученных популяциях и методологии. При таком подходе неизбежно возрастает риск потенциальных ошибок и ложных результатов. Еще один недостаток заключается в том, что подобные не прямые сравнения с привлечением результатов большого числа исследований вынуждены использовать готовые показатели респондеров несмотря на то, что расчеты этих показателей основаны на разных шкалах для оценки эффективности и даже разных версиях одних и тех же шкал, что значительно снижает чувствительность такого анализа.

В последнее время предложен еще один альтернативный метод мета-анализа – непрямой сравнительный сетевой анализ (Indirect comparison network analysis; Cipriani et al., 2009). Его преимущество заключается в том, что может использоваться большое число сравнительных исследований и, следовательно, обеспечивается мощност для выявления потенциальных различий как по долям респондеров, так и показателям преждевременного исключения. Наиболее привлекательное свойство непрямого анализа этого типа состоит в том, что он позволяет определять некоторые различия в эффективности и переносимости между разными антидепрессантами, даже в отсутствие соответствующих очных сравнительных исследований. Хотя и менее валидный, чем очные сравнения, такой метод представляется вполне приемлемым.

С целью уточнения места агомелатина в терапии депрессии относительно СИОЗС и ИОЗСН нами был предпринят мета-анализ данных 6 кратковременных исследований. В мета-анализ включались все индивидуальные данные всех пациентов, участвовавших в этих исследованиях, что позволяет ожидать более валидных выводов в сравнении с мета-анализами, основанными на уже статистически обработанных данных отдельных исследований.

## Методы

Использовались следующие критерии для отбора исследований в мета-анализ: (а) очные сравнительные, двойные слепые, рандомизированные исследования, направленные на сопоставление эффективности агомелатина и другого антидепрессанта, (b) назначение препаратов в зарегистрированных дозах, (с) использование в качестве главного инструмента для оценки эффективности 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона (НАМ-D<sub>17</sub>) и (d) исследования без плацебо контроля, в которых взятый для сравнения антидепрессант использовался для проверки чувствительности, поскольку известно, что использование плацебо оказывает влияние на отбор пациентов (Khan et al., 2003), частоту преждевременного исключения и, следовательно, на сравнительную оценку эффективности. Было отобрано и включено в мета-анализ 6 исследований, отвечающих этим критериям. Все исследования были международными, мультицентровыми (вторичная система помощи), рандомизированными, двойными слепыми, с параллельными группами и были выполнены на выборках амбулаторных пациентов с депрессией. В исследованиях проводилась оценка эффективности агомелатина в сравнении с венлафоксином, сертралином, флуоксетином и эсциталопрамом (Таблица 1) (Lemoine et al., 2007; Hale et al., 2010; Kasper et al., 2010; Quera Salva et al., 2011), кроме того использованы 2 еще не опубликованных полностью исследования: в одном агомелатин сравнивали с пароксетином, в другом – с эсциталопрамом (Corruble, 2011).

Сравнение агомелатина с пароксетином проводилось в 12-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании влияния на сон у пациентов с БДР в возрасте 60 лет и старше. Сравнение агомелатина с эсциталопрамом (Corruble, 2011) проводилось в 12-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании с субъективной оценкой сна у амбулаторных па-

циентов с БДР. В обоих исследованиях главным инструментом для оценки эффективности при депрессии была шкала HAM-D<sub>17</sub>.

Были исключены 2 исследования, в которых шкала HAM-D<sub>17</sub> не была главным инструментом для оценки эффективности (Montgomery et al., 2004; Kennedy и Rizvi, 2010). Плацебо-контролируемые исследования с препаратом сравнения для определения чувствительности (включая CL3-022, CL3-23 и CL3-024) (Loo et al., 2002; European Medicines Agency, 2009; Kennedy и Rizvi, 2010) не были включены в мета-анализ в связи с тем, что их протоколы не предусматривали сравнения с активным препаратом, а также в связи с компрометирующими долями респондеров в группах плацебо. Также не использовались в анализе данные исследований безопасности, включая влияние на половую функцию (Kennedy et al., 2008) или синдром отмены (Montgomery et al., 2004), как и исследования, в которых не использовалась шкала HAM-D<sub>17</sub>. Выборки отобранных для анализа исследований состояли из пациентов женского и мужского пола старше 18 лет с диагнозом БДР по критериям DSM-IV или DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 1994, 2000) и стартовым суммарным баллом HAM-D<sub>17</sub> не менее 20/22 (умеренная-тяжелая депрессия), кроме одного исследования, в котором стартовый суммарный балл HAM-D<sub>17</sub> был не менее 25 (тяжелая депрессия) (Hale et al., 2010). Во всех исследованиях применялся гибкий режим дозирования агомелатина 25-50 мг/сут с однократным вечерним приемом. Дозы и схемы назначения антидепрессантов сравнения соответствовали официальным инструкциям и опыту их применения в клинической практике. Все исследования проводились в соответствии с этическими принципами, заложенными в Хельсинской декларации (1964) и ее более поздней редакции, и были одобрены соответствующими местными этическими комитетами. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Длительность терапии варьировала от 6 недель в сравнительных исследованиях с эсциталопрамом (Quera Salva et al., 2011), сертралином (Kasper et al., 2010) и венлафаксином (Lemoine et al., 2007) до 8 недель в исследовании с флуоксетином (Hale et al., 2010) и 12 недель в не опубликованных сравнительных исследованиях с эсциталопрамом и пароксетином. Главным инструментом для оценки эффективности терапии депрессии была шкала HAM-D<sub>17</sub>, даже в исследованиях, главной целью которых была оценка фармакодинамики или параметров сна; дополнительными показателями эффективности были баллы шкалы CGI-I и доли респондеров (редукция стартового суммарного балла HAM-D<sub>17</sub> на  $\geq 50\%$  или балл CGI-I, равный 1 или 2, т.е. выраженное или очень выраженное улучшение). Шкала CGI - Тяжесть (CGI-S) использовалась во всех исследованиях, кроме сравнительного исследования с венлафаксином (Lemoine et al., 2007), которое было исключено из анализа показателей CGI-S.

Были объединены выборки 6 исследований, в которых агомелатин непосредственно сравнивался с СИОЗС/ИОЗСН. Сравнительная эффективность определялась на основании суммарных баллов HAM-D<sub>17</sub>, шкал CGI и долей респондеров по финальным оценкам с применением метода замещения недостающего значения предыдущим (LOCF) на 6, 8 или 12 неделе в зависимости

от длительности исследования. Отдельный анализ проводился в подгруппе пациентов с тяжелой депрессией (критерий - стартовый суммарный балл  $\text{HAM-D}_{17} \geq 25$ ).

Данные по безопасности, основанные на спонтанных сообщениях пациентов о нежелательных явлениях, использовались для расчета числа и процентных показателей нежелательных явлений, накопленной частоты преждевременной отмены из-за нежелательных явлений и гастроинтестинальных расстройств в течение 6 недель терапии. Также анализировались доли пациентов с аномальными показателями функции печени (в 3 раза выше верхней границы нормы) в каждой терапевтической группе.

### **Статистические методы**

В рандомизированную выборку включались все пациенты, рандомизированные в 6 исследованиях. В полную выборку анализа (FAS) эффективности отбирались пациенты из рандомизированной выборки, принявшие минимум одну дозу препарата исследования и прошедшие минимум одну послестартовую оценку главного показателя. В подгруппу тяжелой депрессии включались все пациенты из выборки FAS со стартовым суммарным баллом  $\text{HAM-D}_{17} \geq 25$ . Стартовые показатели обрабатывались методами дескриптивной статистики.

Различия между препаратами определяли в выборке FAS и подгруппе пациентов с тяжелой депрессией на основании данных последних послестартовых оценок (6/8/12 недель). Расчеты общего терапевтического эффекта агомелатина в сравнении с СИОЗС/ИОЗСН и оценки их корректности проводились на основании данных 6 исследований методом мета-анализа. Для каждого исследования рассчитывались межгрупповые различия с поправкой на стартовые показатели и центры (двусторонний ковариационный анализ). Достоверность различий устанавливалась на уровне 5%. Однородность результатов определения эффективности в исследованиях оценивалась с помощью дескриптивной статистики и теста на гомогенность.

В интегративном анализе безопасности использовались данные по безопасности объединенной рандомизированной выборки 6 исследований, включая всех пациентов, принявших минимум одну дозу агомелатина или СИОЗС/ИОЗСН.

### **Результаты**

Рандомизированная выборка объединенной базы данных насчитывала 2034 амбулаторных пациентов ( $n=1019$  агомелатин и  $n=1015$  СИОЗС/ИОЗСН). Стартовые показатели этой выборки представлены в Таблице 2. Средний возраст в объединенной выборке составил 48 лет, преобладали пациенты женского пола (73%). Выборка была репрезентативной относительно типичной популяции пациентов с депрессией: средний суммарный балл  $\text{HAM-D}_{17}$   $26.9 \pm 3.0$ , в среднем 2.9 депрессивных эпизодов в анамнезе, включая текущий, средняя длительность текущего эпизода 4.3 месяца. Значимых различий между группой пациентов, получавших агомелатин и группой пациентов, получавших СИОЗС/ИОЗСН. Подгруппа более тяжелой депрессии включала 1590

пациентов (793 агомелатин, 797 СИОЗС/ИОЗСН) со средним стартовым суммарным баллом HAM-D<sub>17</sub>, равным 27.9±2.4.

Выборку FAS составили 1997 пациентов (1001 агомелатин, 996 СИОЗС/ИОЗСН), из них 1556 пациентов страдали тяжелой депрессией (777 агомелатин, 779 СИОЗС/ИОЗСН). Общая выборка безопасности включала 2027 пациентов (1014 агомелатин, 1013 СИОЗС/ИОЗСН). Процентные доли пациентов с повышением дозы в каждой группе представлены в Таблице 1.

Суммарный балл HAM-D<sub>17</sub> на последней оценке составил 10.6±7.3 в группе агомелатина и 11.4±8.0 в группе СИОЗС/ИОЗСН (Таблица 3). При этом выявлены достоверные различия в суммарных баллах HAM-D<sub>17</sub> с более выраженной их редукцией при терапии агомелатином в сравнении с СИОЗС/ИОЗСН [E(SE), 0.86 (0.35), 95% доверительный интервал 0.18-1.53, P = 0.013]. Установлены достоверные межгрупповые различия в долях респондеров по шкале HAM-D<sub>17</sub> (P= 0.012) и шкале CGI-I (P = 0.032) (Таблица 3). Сходные результаты получены в подгруппе пациентов с тяжелой депрессией, включая достоверные различия в долях респондеров по шкале HAM-D<sub>17</sub> (P = 0.019) и шкале CGI-I (P = 0.041) (Таблица 3).

Нежелательные явления реже отмечались при терапии агомелатином (62.9%) в сравнении с СИОЗС/ИОЗСН (65.1%).

Достоверно меньше пациентов преждевременно выбыло из-за нежелательных явлений при терапии агомелатином (6.9%) в сравнении с СИОЗС/ИОЗСН (10.7%) (P < 0.001). Частота преждевременной отмены терапии из-за нежелательных явлений показана на Рисунке 1а. В группе агомелатина доля пациентов с преждевременной отменой терапии из-за нежелательных явлений была достоверно меньше в сравнении с СИОЗС/ИОЗСН с первой недели терапии (P < 0.001). Частота гастроинтестинальных нежелательных явлений была достоверно ниже у пациентов, получавших агомелатин, в сравнении с пациентами, получавшими СИОЗС/ИОЗСН с первой недели терапии (P< 0.001) (Рисунок 1б).

Более чем трехкратное повышение относительно нормы аданин аминотрансферазы и/или аспартат аминотрансферазы отмечалось у 16 пациентов, получавших агомелатин (в 2 случаях повышение этих показателей зарегистрировано после завершения периода терапии) и 5 пациентов, получавших СИОЗС/ИОЗСН (2 получали венлафаксин, 1 - флуоксетин, 1 - пароксетин и 1 - эсциталопрам). Во всех 6 исследованиях повышение трансаминаз было изолированным, преимущественно на 1 месяце терапии, не сопровождалось никакими клиническими проявлениями и во всех случаях полностью редуцировалось.

## Обсуждение

БДР является опасным и дезадаптирующим расстройством и относится к числу наиболее частых причин дезадаптации во всем мире (Murray и Lopez, 1997; Lopez et al., 2006; Wittchen et al., 2011). Сохраняется потребность в эффективной терапии для облегчения страдания пациентов,

коррекции дезадаптации и снижения риска развития расстройства. Выбор конкретного антидепрессанта определяется соотношением риска и пользы, а также уровня его эффективности относительно других антидепрессантов. Мета-анализ данных сравнительных исследований представляется ценным методом определения сравнительной эффективности антидепрессантов. Результаты мета-анализа свидетельствуют о достоверном превосходстве агомелатина по эффективности в сравнении с признанными и широко применяемыми антидепрессантами. В ряду данном мета-анализе в качестве препаратов сравнения выступали в том числе и антидепрессанты, которые по результатам предыдущих мета-анализов сами превосходили по эффективности другие антидепрессанты - эсциталопрам и венлафаксин (Montgomery et al., 2007), эсциталопрам и сертралин (Cipriani et al., 2009).

В данном мета-анализ сравнительных исследований агомелатина установлены достоверные клинические преимущества агомелатина перед антидепрессантами класса СИОЗС, включая флуоксетин, сертралин, пароксетин и эсциталопрам, а также ИОЗСН венлафаксином. При этом достоверное превосходство агомелатина подтверждено как анализом главного показателя эффективности терапии депрессии - финальными баллами шкалы HAM-D<sub>17</sub> с применением метода LOCF, а также долями респондеров.

Дозы препаратов сравнения, назначавшиеся в отобранных для анализа исследованиях, полностью соответствовали официальным инструкциям от производителей. Ранее было показано, что повышение дозы флуоксетина или сертралина у пациентов с недостаточным инициальным эффектом не приводит к значимому улучшению результатов терапии в сравнении с пациентами, у которых дозы не повышаются (Wernicke et al., 1989; Schweizer et al., 2001; Licht и Qvitau, 2002). Сходные результаты получены для пароксетина. В исследованиях, включенных в наш мета-анализ, повторных изменений доз препаратов в ходе терапии не предусматривалось в отличие от классических исследований с гибким режимом дозирования: дозы оставались стабильными после однократного повышения.

Достоверное превосходство агомелатина в сравнении с другими антидепрессантами отвечает общепризнанным критериям клинической значимости. Установленные достоверные различия по показателям главного инструмента - шкалы HAM-D<sub>17</sub> с применением метода LOCF, а также в результате двух анализов респондеров. Критерий 50% редукции стартового суммарного балла HAM-D наиболее часто используется для определения респондеров и отражает стандартный критерий значимой клинической редукции симптомов депрессии. Шкала CGI-I отражает мнение исследователя в условиях двойной слепой терапии о состоянии пациента: выраженное улучшение (2 балла по CGI-I) или очень выраженное улучшение (1 балл по CGI-I). Достоверные различия в долях респондеров по критерию CGI-I отражает общее впечатление лечащего врача о том, имеет ли место действительный клинический эффект или только некоторая редукция симптомов, что определяет клиническую значимость такой оценки.



Степень превосходства по шкале HAM-D также свидетельствует о клинической значимости прироста эффективности в случае применения агомелатина. В результате EPAR 2009 года по агомелатину, в котором использовались объединенные данные всех исследований, установлено, что среднее отличие от плацебо составляет 1.5 балла по шкале HAM-D, включая случаи применения субтерапевтических доз относительно официальной инструкции. Эти данные согласуются с результатами анализа более объемной базы данных FDA по всем антидепрессантам, в соответствии с которыми отличие от плацебо составляет 1.8 баллов по шкале HAM-D (Khin et al., 2011). В нашем мета-анализе различие в ~ 1 балл (0.86) отмечалось при сопоставлении со всеми антидепрессантами сравнения по финальным баллам методом LOCF, что означает повышение эффективности на 50%.

Сравнение результатов разных мета-анализов различных антидепрессантов затрудняется явными различиями в выборках и методах исследований. Достоверное превосходство агомелатина над препаратами сравнения в долях респондеров, достигающее 5%, согласуется с превосходством эсциталопрама в 4.2% в долях респондеров (критерий 50% редукции суммарного балла Шкалы депрессии Монтгомери-Асберг, MADRS) над другими антидепрессантами, на основании которого эсциталопрам был обозначен как наиболее эффективный антидепрессант (Kennedy et al., 2006). В опубликованных мета-анализах по венлафаксину доли респондеров не указывались, хотя опять же сообщались сопоставимые различия в долях пациентов, достигших ремиссии, которые были на 5,9% больше при терапии венлафаксином относительно препаратов сравнения (Nemeroff et al., 2008). Превосходство агомелатина над антидепрессантами сравнения еще более впечатляют в связи с тем, что в 4 из 6 отобранных для данного мета-анализа исследований в качестве препаратов сравнения использовались антидепрессанты (эсциталопрам, венлафаксин и сертралин), которые сами превосходят по эффективности многие другие антидепрессанты.

Эффективность агомелатина при тяжелой депрессии убедительно подтверждена результатами плацебо-контролируемых исследований и мета-анализа данных трех плацебо-контролируемых исследований (Montgomery и Kasper, 2007). В нашем мета-анализе, несмотря на меньшее число наблюдений и не столь высокую мощность, также показано, что агомелатин достоверно более эффективен при тяжелой депрессии, чем взятые для сравнения антидепрессанты, по двум анализам респондеров, но без подтверждения такого превосходства в анализе финальных баллов HAM-D. Результаты, свидетельствующие о превосходстве агомелатина в эффективности при тяжелой депрессии, имеют большое значение, поскольку два из антидепрессантов сравнения (например, эсциталопрам) также превосходили другие антидепрессанты в эффективности при тяжелой депрессии (Kennedy et al., 2006).

В сравнительных исследованиях также сообщается о высокой частоте преждевременной отмены некоторых антидепрессантов, которые оказываются более эффективными (Cipriani et al., 2009). Венлафаксин, например, характеризуется значительной частотой отмены, возрастающей при использовании высоких доз препарата и связанной, по мнению некоторых клиницистов, с

более высоким уровнем эффективности. Основные нежелательные явления ИОЗСН и СИОЗС сопряжены с подавлением обратного захвата серотонина, которое приводит к развитию тошноты и рвоты, а также нервозности и ажитации. Агомелатин обладает благоприятным профилем переносимости: из всех нежелательных явлений, зафиксированных в плацебо контролируемых исследованиях, только головокружение возникало достоверно чаще при использовании агомелатина в сравнении с плацебо. Агомелатин также оказывает значительно менее выраженное влияние на половую функцию, чем венлафаксин XR (Kennedy et al., 2008), а резкое прекращение приема агомелатина не сопровождается симптомами отмены (Montgomery et al., 2004).

Агомелатин превосходит по показателям переносимости все препараты сравнения и характеризуется значительно более низкими показателями нежелательных явлений в сравнении с СИОЗС/ИОЗСН. При этом хорошая переносимость обеспечивает снижение частоты преждевременной отмены терапии агомелатина из-за нежелательных явлений в сравнении с СИОЗС/ИОЗСН ( $P < 0.001$ ), как за весь период терапии, так и на первой неделе лечения. У пациентов, получавших агомелатин, также достоверно реже требовалась преждевременная отмена терапии из-за гастроинтестинальных расстройств, как на 1 неделе, так и на протяжении 6-недельного курса терапии. Более благоприятный профиль переносимости агомелатина, установленный в каждом из исследований, подтвержден результатами анализа безопасности в объединенной базе данных этих исследований. Повышение частоты аномального повышения трансаминаз при терапии агомелатином в сравнении с СИОЗС/ИОЗСН, показанное в EPAR, также отмечалось и в нашем мета-анализе, однако во всех 6 исследованиях повышение трансаминаз было изолированным, не сопровождалось клиническими проявлениями и во всех случаях было полностью обратимым в соответствии с доступными данными катamnестических оценок.

## Недостатки

Недостатки нашего мета-анализа типичны для всех мета-анализов в целом и заключаются в объединении исследований, которые могут быть выполнены на разных выборках и разными методами. Длительность включенных в наш анализ исследований купирующей терапии варьировала от 6 недель в 3-х исследованиях до 8 недель в 1-м исследовании и 12 недель в 2-х исследованиях. Однако такой подход позволяет расширить популяцию пациентов, на которую могут быть экстраполированы результаты анализа. Во всех исследованиях использовались одинаковые шкалы: HAM-D<sub>17</sub> как главный инструмент оценки эффективности терапии депрессии и CGI-I как дополнительный инструмент. Предусмотренные протоколами исследований анализы эффективности также были одинаковыми и в определенной степени гарантировали гомогенность методологии, использованной в нашем анализе.

Потенциальным недостатком может быть то, что в некоторых из исследований главной целью была оценка хронобиологических свойств или влияния на параметры сна, однако во всех исследованиях главные показатели эффективности измерялись шкалой HAM-D<sub>17</sub>. Одно исследова-

ние, в котором установлено превосходство агомелатина, было исключено из анализа в связи с тем, что главным инструментом измерения эффективности была шкала MADRS, а не HAM-D<sub>17</sub> (Kennedy et al., 2008). В данный анализ также не включались исследования, в которых главной целью было сравнение с плацебо, а активный препарат сравнения использовался для верификации чувствительности метода. Основанием для исключения таких исследований из анализа послужил тот факт, что, как известно, наличие плацебо контроля оказывает существенное влияние на отбор пациентов и уровни преждевременного исключения и эти особенности могли существенно повлиять на результаты мета-анализа. Все исследования, включенные в наш мета-анализ, предусматривали очное сравнение эффективности агомелатина и других антидепрессантов по шкале HAM-D<sub>17</sub>.

## **Заключение**

В соответствии с различиями в показателях HAM-D<sub>17</sub> агомелатин достоверно превосходил по эффективности препараты сравнения в исследованиях, в которых в качестве главного инструмента оценки эффективности при депрессии использовалась шкала HAM-D<sub>17</sub>.

Агомелатин также достоверно превосходил по эффективности антидепрессанты сравнения по показателям респондеров, которые определялись по критериям шкал HAM-D<sub>17</sub> и CGI-I, что подтверждает клиническую значимость выявленных различий. Спектр препаратов сравнения, которые включали СИОЗС пароксетин, флуоксетин, сертралин и эсциталопрам, а также ИОЗСН венлафаксин, достаточно представителен для более широкой экстраполяции результатов анализа. Поскольку 3 из антидепрессантов сравнения также превосходят по эффективности другие антидепрессанты, установленные в нашем мета-анализе различия в эффективности в пользу агомелатина выглядят более убедительными.

Агомелатин хорошо переносился пациентами и вызывал меньше нежелательных явлений в сравнении с другими антидепрессантами. При назначении агомелатина зафиксировано достоверно меньше случаев преждевременной отмены терапии из-за нежелательных явлений, чем при использовании антидепрессантов сравнения, как на 1-й неделе, так и на каждом последующем этапе оценки в пределах 6 недель (Рисунок 1). Аналогичное превосходство агомелатина обнаружено при сравнении частоты преждевременной отмены из-за гастроинтестинальных расстройств с 1 по 4 недели терапии. Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых тошнота и гастроинтестинальные расстройства относятся к типичным причинам преждевременной отмены СИОЗС и ИОЗСН, особенно на 1-й неделе терапии. Результаты нашего анализа подтверждают благоприятный профиль переносимости агомелатина. Кроме того, следует отметить, что хорошая переносимость агомелатина зафиксирована и в натуралистическом исследовании с участием более 3300 пациентов (Laux, 2012).

Сочетание более высокой эффективности и лучшей переносимости агомелатина в сравнении с широким спектром препаратов класса СИОЗС и ИОЗСН, включая некоторые препараты, которые сами превосходят другие антидепрессанты по эффективности, очень впечатляют. В соответствии с полученными результатами агомелатин в соответствии с установленным соотношением риск/польза может рассматриваться как препарат первого выбора для терапии БДР.

### **Выражение благодарности**

Исследование спонсировалось компанией Сервье. Авторы получали гонорары и/или исследовательские гранты от компании Сервье.

### **Конфликт интересов**

Доктор Kasper получал гранты/исследовательскую поддержку от компаний Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Organon, Sepracor и Servier; выполнял обязанности консультанта или участвовал в экспертных комитетах в интересах компаний AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Lundbeck, Merck Sharp and Dome (MSD), Novartis, Organon, Pfizer, Schwabe, Sepracor и Servier; выступал в качестве докладчика для компаний Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Pfizer, Pierre Fabre, Schwabe, Sepracor и Servier. Доктор Corruble выполнял обязанности консультанта или участвовал в экспертных комитетах в интересах компаний Servier, Lundbeck, Sanofi, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Janssen, Eisai. Доктор Hale получал поддержку или участвовал в экспертных комитетах в интересах компаний Eli Lilly, Lundbeck, AstraZeneca, Janssen, Shire и Bristol-Myers Squibb. Доктор Lemoine не имеет конфликтов интересов. Профессор Montgomery получал гонорары выполнял обязанности консультанта для компаний AstraZeneca, Bionevia, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Intellect Pharma, Johnson & Johnson, Lilly, Lundbeck, Merck, Merz, M's Science, Neurim, Otsuka, PierreFabre, Pfizer, Pharmaneuroboost, Richter, Roche, Sanofi, Sepracor, Servier, Shire, Synosis, Takeda, Theracos, Targacept, Transcept, UBC, Xytis and Wyeth. Доктор Quera Salva получал гранты/исследовательскую поддержку от компании Servier, исполнял обязанности консультанта для French Association Against Myopathies (AFM) и Vinci Foundation или участвовал в экспертных комитетах в интересах компаний Servier и Ferrer.

### **Список литературы**

American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373:746-758.

Corruble E (2011). Agomelatine versus escitalopram in major depressive disorders: a randomized double-blind long term study focusing on sleep satisfaction and emotional blunting. European Congress of Psychiatry, Vienna, 12-15 March 2011. *Eur Psychiatry* 26 (S1):619.

European Medicines Agency (2009). European Public Assessment Report. Valdoxan. Available at: <http://www.ema.europa.eu> [Accessed 31 August 2012].

Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F (2009). Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder, without evidence of discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 70:1128-1137.

Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Severo CA, Gentil V (2010). Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 25:305-314.

Hickie IB, Rogers NL (2011). Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 378:621-631.

Huf W, Kalcher K, Pail G, Friedrich ME, Filzmoser P, Kasper S (2011). Meta-analysis: fact or fiction? How to interpret meta-analyses. *World J Biol Psychiatry* 12:188-200.

Kasper S, Hamon M (2009). Agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action - an overview on its preclinical and clinical development program. *World J Biol Psychiatry* 10:11 7-126.

Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WI, Montejo AL, Smeraldi E, et al. (2010). Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle, depressive and anxiety symptoms in patients with Major Depressive Disorder. A randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 71:109–120.

Kennedy SH, Emsley R (2006). Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 16:93–100.

Kennedy SH, Rizvi SJ (2010). Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs* 24:479–499.

Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW (2006). Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 31:122–131.

Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J (2008). A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 28:329–333.

Khan A, Detke M, Khan SR, Mallinckrodt C (2003). Placebo response and antidepressant clinical trial outcome. *J Nerv Ment Dis* 191:211–218.

Khin NA, Chen YF, Yang Y, Yang P, Laughren TP (2011). Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. *J Clin Psychiatry* 72:464–472.

Laux G (2012). The antidepressant agomelatine in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry* (in press). doi: 10.1055/s-0032-1309003.

Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E (2007). Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 68:1723–1732.

Licht RW, Qvitzau S (2002). Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)* 161:143–151.

Loo H, Hale A, D'haenen H (2002). 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* 17:239–247.

Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 367:1747–1757.

Montgomery SA, Kasper S (2007). Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 22:283–291.

Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I (2004). Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 19:271–280.

Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, et al. (2007). Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 22:323–329.

Murray CJ, Lopez AD (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1436–1442.

Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME (2008). Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 63:424–434.

Olie JP, Kasper S (2007). Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 10:661–673.

Quera Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keufer-Le Gal S, Laredo J, et al. (2011). Comparative effects of agomelatine and escitalopram in sleep in MDD patients. *Int Clin Psychopharmacol* 26:252–262.

Racagni G, Riva MA, Molteni R, Musazzi L, Calabrese F, Popoli M, et al. (2011). Mode of action of agomelatine: synergy between melatoninergic and 5-HT(2C) receptors. *World J Biol Psychiatry* 12:574–587.

Schweizer E, Rynn M, Mandos LA, Demartinis N, Garcia-Espana F, Rickels K (2001). The antidepressant effect of sertraline is not enhanced by dose titration: results from an outpatient clinical trial. *Int Clin Psychopharmacol* 16:137–143.

Wernicke JF, Bosomworth JC, Ashbrook E (1989). Fluoxetine at 20 mg per day: the recommended and therapeutic dose in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 4 (Suppl 1):63–67.

Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21:655–679.

Таблица 1. Описание исследования и основные результаты оценки антидепрессивного эффекта.

	Эсциталопрам (Quera Salva et al., 2011)	Флуоксетин (Hale et al., 2010)	Сертралин (Kasper et al., 2010)	Венлафаксин (Lemoine et al., 2007)	Эсциталопрам (Corruble, 2011)	Пароксетин (data on file)
Критерии включения						
Возраст (лет)	18-60	18-65	18-60	18-60	18-70	Z 60
Балл HAM-D17	Z 22	Z 25	Z 22	Z 20	Z 22	Z 22
Выборка	БДР	Severe БДР	БДР	БДР	БДР	БДР
Число рандомизированных пациентов	138	515	313	332	324	412
Агомелатин	71	252	154	165	164	213
Препарат сравнения	67	263	159	167	160	199
Доза (мг/сут)						
Агомелатин	25-50	25-50	25-50	25-50	25-50	25-50
Препарат сравнения	10-20	20-40	50-100	75-150	10-20	20-30
Пациенты с повышением дозы (%)						
Агомелатин	19	28	26	14	25	39
Препарат сравнения	18	21	25	10	26	30
Длительность (неделя)	6	8	6	6	12	12
Критерии эффективности						
Главный	Параметры полисомнографии	HAM-D <sub>17</sub>	Реактивность циркадианного цикла	LSEQ	VAS сон	LSEQ
Дополнительные	HAM-D <sub>17</sub> , CGI-I	CGI-I	HAM-D <sub>17</sub> , CGI-I	HAM-D <sub>17</sub> , CGI-I	HAM-D <sub>17</sub> , CGI-I	HAM-D <sub>17</sub> , CGI-I
Результаты эффективности <sup>a</sup>						
Суммарный балл HAM-D <sub>17</sub>	1.46 (-0.58 - 3.50) P=0.159	1.49 (0.20-2.77) P=0.024	1.68 (0.15-3.20) P=0.031	0.92 (-0.49 - 2.32) P=0.202	0.36 (-0.96 - 1.68) P=0.595	-0.55 (-2.04 - 0.94) P=0.467
Респондеры по HAM-D <sub>17</sub>	5.69 (-11.08 - 22.46) P=0.506	7.85 (-0.28 - 15.98) P=0.060	8.46 (-2.12 - 19.05) P=0.119	5.81 (-3.73 - 15.35) P=0.233	3.23 (-5.24 - 11.70) P=0.455	-0.06 (-9.60 - 9.48) P=0.990
Респондеры по CGI-I	-0.75 (-14.99 - 13.49) P=0.918	8.98 (1.29-16.67) P=0.023	6.41 (-2.49 - 15.31) P=0.161	10.03 (2.01-18.06) P=0.015	0.68 (-5.78 - 7.15) P=0.836	-1.35 (-10.17 - 7.47) P=0.764

CGI-I, Шкала общего клинического впечатления - Улучшение; HAM-D<sub>17</sub>, 17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона; LSEQ, Вопросник для оценки сна Leeds (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire); БДР, большое депрессивное расстройство; VAS, визуальная аналоговая шкала.

<sup>a</sup> Различия между агомелатином и препаратом сравнения (95% доверительный интервал) с соответствующими значениями P.

Таблица 2. Основные стартовые демографические и клинические характеристики объединенной выборки (рандомизационная выборка).

	Агомелатин (n =1019)	СИОЗС/ИОЗСН (n =1015)	Общая выборка (n = 2034)
Демографические показатели			
Возраст (лет)	47.7±15.1	47.4±14.7	47.6±14.9
Женский пол	751 (74%)	726 (72%)	1477 (73%)
Показатели депрессии			
Суммарный балл НАМ-D <sub>17</sub>	26.8±3.0	26.9±3.0	26.9±3.0
CGI-S <sup>a</sup>	4.7±0.6	4.8±0.6	4.8±0.6
Число предыдущих эпизодов (включая текущий)	2.9±2.6	2.9±2.6	2.9±2.6
Длительность текущего эпизода (месяцы)	4.4±5.5	4.3±3.7	4.3±4.7
Предыдущая терапия анти-депрессантами <sup>b</sup>	441 (44%)	461 (46%)	902 (45%)

Данные представлены как среднее±SD или n (%).

CGI-S, Шкала общего клинического впечатления - Тяжесть; НАМ-D<sub>17</sub>, 17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона; БДР, большое депрессивное расстройство; ИОЗСН, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; СИОЗС, селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

<sup>a</sup>1702 пациента (854 агомелатин, 848 СИОЗС) (не оценивались в сравнительном исследовании с венлафаксином).

<sup>b</sup>2027 пациентов (1014 агомелатин, 1013 СИОЗС/ИОЗСН) (выборка безопасности).



Таблица 3. Общая эффективность кратковременной терапии по последним послестартовым значениям (6/8/12 недель) в показателях суммарных баллов HAM-D<sub>17</sub> и респондеров по шкале HAM-D<sub>17</sub> или шкале CGI-I в выборке FAS и подгруппе пациентов с тяжелой депрессией.

	Агомелатин	СИОЗС/ИОЗСН
Общая выборка		
Суммарный балл HAM-D <sub>17</sub>	n =1000	n=991
Среднее±SD	10.6±7.3	11.4±8.0
Различия между группами <sup>a</sup>		0.86 (0.35) [0.18-1.53] P=0.013
Респондеры по HAM-D <sub>17</sub>	n =1000	n=991
n (%)	713 (71%)	657 (66%)
Различия между группами <sup>a</sup>		5.08 (2.02) [1.11-9.05] P=0.012
Респондеры по CGI-I	n =1000	n=994
n (%)	809 (81%)	758 (76%)
Различия между группами <sup>a</sup>		4.44 (2.07) [0.38-8.50] P=0.032
Пациенты с тяжелой депрессией		
Суммарный балл HAM-D <sub>17</sub>	n=777	n=779
Среднее±SD	10.9±7.5	11.6±8.1
Различия между группами <sup>a</sup>		0.61 (0.37) 0.12 to 1.33] P=0.101
Респондеры по HAM-D <sub>17</sub>	n=777	n=779
n (%)	556 (72%)	518 (67%)
Различия между группами <sup>a</sup>		5.37 (2.29) [0.89-9.85] P=0.019
Респондеры по CGI-I	n=777	<i>i</i> n=781
n (%)	627 (81%)	598 (77%)
Различия между группами <sup>a</sup>		4.06 (1.99) [0.17-7.96] P=0.041

CGI-I, Шкала общего клинического впечатления - Улучшение; FAS, полная выборка анализа; HAM-D<sub>17</sub>, 17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона; ИОЗСН, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; СИОЗС, селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

<sup>a</sup>E(SE) [95% CI], значение P.

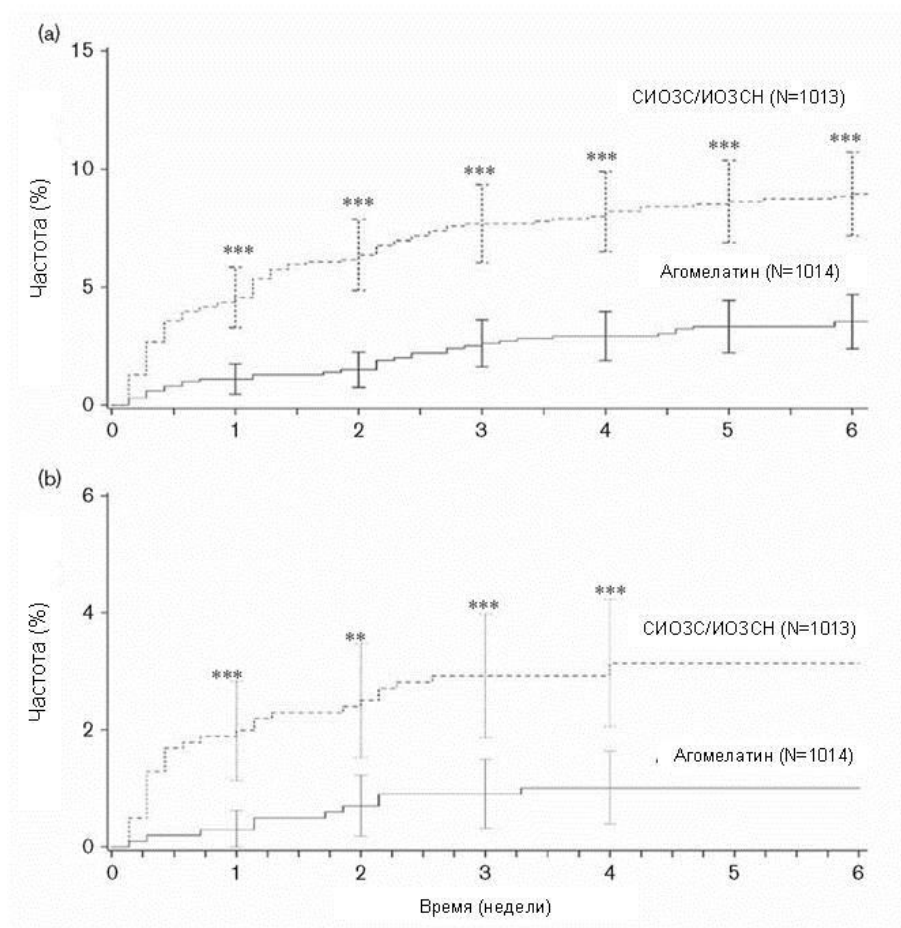


Рисунок 1. Частота (%) (а) преждевременной отмены терапии из-за нежелательных явлений и (б) гастроинтестинальных расстройств у пациентов, получавших агомелатин, в сравнении с селективным ингибитором обратного захвата серотонина или ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС/ИОЗСН). Двусторонний точный тест Fisher: \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ .