

Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования «ХРОНОС»)

С.В.Иванов
НЦПЗ РАМН, Москва

Введение

Вальдоксан (агомелатин) является антидепрессантом с инновационным фармакологическим профилем. Вальдоксан действует как агонист мелатонинергических MT_1 - и MT_2 -рецепторов и антагонист серотонинергических $5-HT_{2C}$ -рецепторов, а также не обнаруживает значимого аффинитета к другим центральным рецепторам или переносчикам моноаминов и не влияет на уровни серотонина (V.Audinot и соавт., 2003; M.Millan и соавт., 2003; M.Lader, 2007).

В завершенных исследованиях показана высокая антидепрессивная эффективность Вальдоксана в дозах 25–50 мг/сут при непсихотических депрессивных эпизодах умеренной и тяжелой степени (S.Montgomery, S.Kasper, 2007). Установлено, что по уровню и стойкости антидепрессивного эффекта Вальдоксан достоверно превосходит плацебо, а также сопоставим или превосходит по выраженности и срокам реализации тимоаналептического действия другие современные антидепрессанты, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина пароксетин, флуоксетин и сертралин, и препарат двойного действия – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин (S.Kennedy, 2009).

Наряду с антидепрессивным эффектом Вальдоксан оказывает значимое благоприятное влияние на ритм сон–бодрствование, который нарушается при больших депрессивных расстройствах (P.Lemoine, C.Guillemainault, E.Alvarez, 2007). Это ценное с клинической точки зрения хронобиотическое свойство Вальдоксана подтверждается как улучшением субъективных показателей ночного сна и дневного бодрствования, так и положительной динамикой электрофизиологических параметров сна (распределения основных фаз сна в циклах сна в течение всей ночи) (P.Lemoine, C.Guillemainault, E.Alvarez, 2007; M.Quera Salva и соавт., 2007).

Наряду с высокой эффективностью данные исследования свидетельствуют о хорошей переносимости агомелатина. Установлены сопоставимые доли пациентов со связанными с терапией нежелательными явлениями (НЯ) в группах агомелатина и плацебо через 10 мес терапии (59,4% против 56,9%) (G.Goodwin, F.Rouillon, R.Emsley, 2008), а также показано, что прекращение терапии агомелатином не сопряжено с симптомами отмены (S.Montgomery и соавт., 2004; S.Montgomery, 2006).

Целью исследования была оценка клинической эффективности, переносимости и безопасности Вальдоксана при 8-недельной терапии пациентов с непсихотическим большим депрессивным эпизодом умеренной или тяжелой степени.

Материалы и методы

Исследование проводилось с осени 2008 г. по весну 2009 г. в 54 регионах Российской Федерации. В выборку иссле-

дования включали пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, состояние которых соответствовало критериям МКБ-10 для единичного, рекуррентного или биполярного депрессивного эпизода средней или тяжелой степени без психотических симптомов (F32.1, F32.2, F33.1, F33.2, F31.3 или F31.4) при наличии (по оценке лечащего врача) показаний к монотерапии Вальдоксаном.

В исследование не включали пациентов, удовлетворяющих любому из следующих критериев: значимый суицидальный риск по оценке исследователя, резистентность к терапии другими антидепрессантами, необходимость сопутствующей терапии нормотимиками, установленная ранее непереносимость Вальдоксана или неэффективность Вальдоксана при его назначении в адекватной дозе (не менее 25 мг/сут) и адекватной длительности (не менее 4 нед), злоупотребление или зависимость от психоактивных веществ (включая алкоголь) в течение последних 5 лет, беременность, лактация, недостаточность функции печени или почек, текущее серьезное некомпенсированное соматическое или неврологическое заболевание.

Всем пациентам Вальдоксан назначался 1 раз в сутки вечером (примерно в 20:00) в стартовой дозе 25 мг/сут (1 таблетка). При отсутствии удовлетворительного эффекта в течение первых 2 нед терапии в соответствии с оценкой исследователя допускалось повышение дозы до 50 мг/сут (2 таблетки) начиная с 15-го дня терапии. Суммарная продолжительность терапии не превышала 8 нед.

В ходе исследования запрещалось применение любых антидепрессантов (кроме Вальдоксана), антипсихотиков и нормотимиков, а также бензодиазепинового анксиолитика алпразолама. Сохранялась возможность назначать другие анксиолитики или гипнотики при условии, что в течение всего периода исследования используется только один препарат этого класса и в общей сложности не более 7 дней.

Для оценки эффективности терапии использовали стандартные психометрические инструменты: 17-пунктовую шкалу депрессии Гамильтона (HAMD-17), шкалу оценки общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I). С целью определения эффективности рассчитывали следующие параметры: суммарный балл, процентную долю респондеров (пациенты с редукцией стартового суммарного балла HAMD-17 не менее чем на 50%), баллы по каждому из 4–6 пунктов шкалы HAMD-17 для оценки ранней, средней и поздней инсомнии соответственно, баллы по шкалам CGI-S и CGI-I.

Переносимость терапии Вальдоксаном оценивали на основании НЯ, зарегистрированных в течение всего периода исследования.

Результаты исследования

Выборку составили 6276 пациентов, которые наблюда-

Таблица 1. Диагноз депрессивного расстройства на момент включения

| Диагноз по МКБ-10 | Число пациентов | |
|--|-----------------|--------|
| | абс. | % |
| F32.1. Единичный депрессивный эпизод средней степени без психотических симптомов | 2792 | 44,49 |
| F32.2. Единичный депрессивный эпизод тяжелой степени без психотических симптомов | 264 | 4,21 |
| F33.1. РДР, текущий эпизод средней степени без психотических симптомов | 2382 | 37,95 |
| F33.2. РДР, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов | 300 | 4,78 |
| F31.3. БАР, текущий эпизод средней степени без психотических симптомов | 261 | 4,16 |
| F31.4. БАР, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов | 58 | 0,92 |
| Диагноз не указан | 219 | 3,49 |
| Всего | 6276 | 100,00 |

Примечание. РДР – рекуррентное депрессивное расстройство, БАР – биполярное аффективное расстройство.

Рис. 1. Динамика среднего суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона на протяжении 8 нед терапии Вальдоксаном.

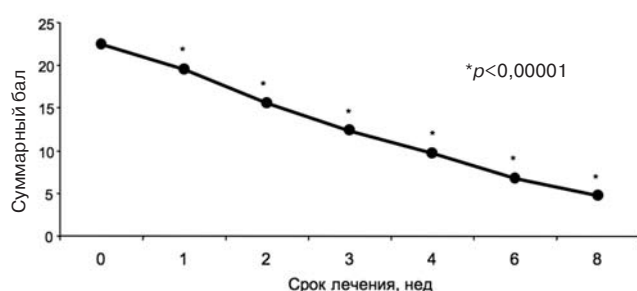


Рис. 3. Доли пациентов, достигших ремиссии (по критерию редукции суммарного балла шкалы HAMD-17 не более 7) в течение 8-недельной терапии Вальдоксаном.

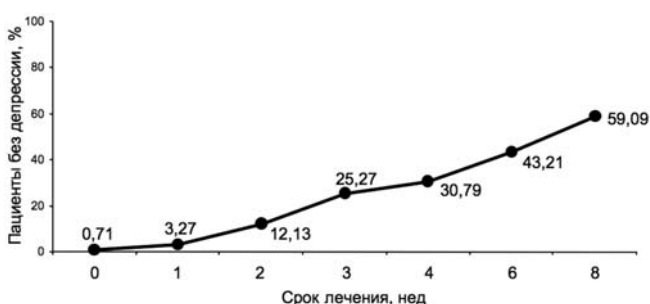


Рис. 2. Доли респондеров в течение 8 нед терапии Вальдоксаном.

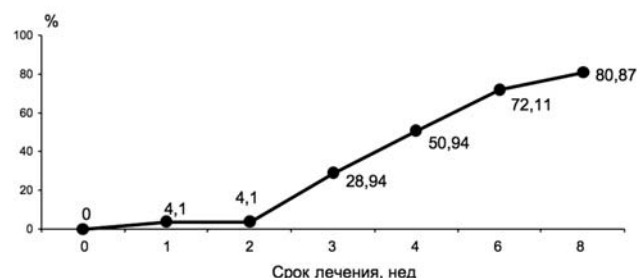
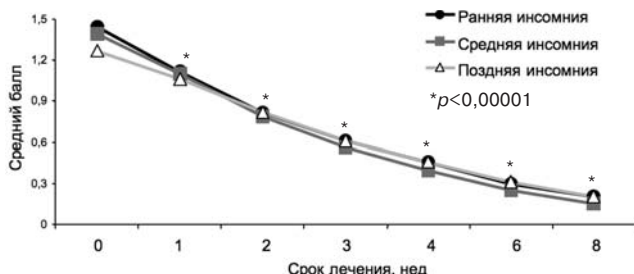


Рис. 4. Редукция выраженности расстройств сна в рамках депрессивного эпизода в соответствии с динамикой баллов по пунктам шкалы HAMD-17 для оценки ранней, средней и поздней инсомнии.



лись 1910 врачами психиатрами и неврологами (в среднем по 3,29±1,74 включенных пациента на одного врача). Преобладали пациенты женского пола (72,5% против 26,5% мужчин) в возрасте от 30 до 60 лет (76,4%; средний возраст в выборке 44,4±11,8 года). Большинство пациентов (80,2%) наблюдались амбулаторно. Спектр депрессивных состояний в выборке исследования был сравнительно широким, включая все предусмотренные критериями включения варианты депрессивных эпизодов, но с явным преобладанием пациентов, страдающих депрессивным эпизодом средней степени тяжести без психотических симптомов, единичным (44,49%) или в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (37,95%; табл. 1).

Преимущественно умеренная тяжесть депрессивного эпизода также подтверждается стартовыми баллами по шкале депрессии Гамильтона и шкале общего клинического впечатления: средний балл HAMD-17 при включении составил 22,4±6,9; преобладали пациенты (68,5% от всей выборки) с 4 баллами по шкале CGI-S.

Примерно 1/3 пациентов (33,8%) на момент включения в исследование страдали первым в жизни депрессивным эпизодом. В остальных случаях преобладали пациенты со 2-м (19,07%) и 3-м (17,75%) эпизодом депрессии; 9,15% больных перенесли в прошлом более 5 депрессивных эпизодов. Средняя длительность текущего депрессивного

эпизода составила 3,2±2,3 мес (разброс от 1 до 26 мес), а средняя длительность заболевания до отбора в исследование – 3,2±2,1 года.

В ходе исследования 80% пациентов продолжали прием стартовой дозы Вальдоксана 25 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки перед сном. Двукратное повышение дозы по завершении 2 нед терапии потребовалось 20% больных. Сопутствующая терапия разрешенными в исследовании анксиолитиками/гипнотиками (любые препараты, кроме запрещенного алпразолама) с целью коррекции сна назначалась сравнительно редко (19,42% пациентов).

Подавляющее большинство пациентов полностью завершили предусмотренный протоколом 8-недельный курс терапии Вальдоксаном. Преждевременно выбыли из исследования 495 (7,89%) пациентов, из них 3,07% из-за неудовлетворительного терапевтического эффекта; 1,72% – из-за НЯ, в остальных случаях по другим причинам, не связанным с терапией Вальдоксаном.

Эффективность

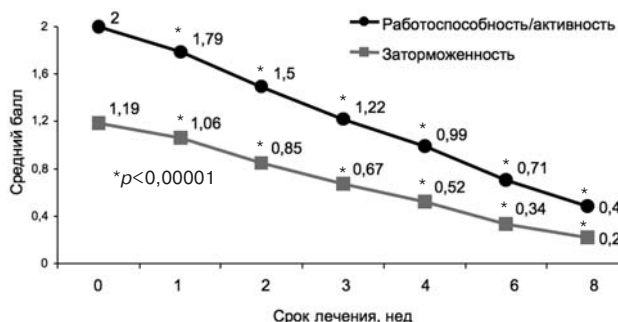
В результате измерений динамики состояния пациентов на фоне терапии Вальдоксаном установлен высокий терапевтический эффект в изученной выборке пациентов с депрессивными эпизодами. Стартовый средний суммар-

Таблица 2. НЯ в период 8-недельной терапии Вальдоксаном

| НЯ | Число пациентов | |
|---------------------------|-----------------|------|
| | абс. | % |
| Тошнота | 251 | 4,00 |
| Головокружение | 197 | 3,14 |
| Головная боль | 186 | 2,96 |
| Сонливость утром или днем | 147 | 2,34 |
| Усиление тревоги | 129 | 2,06 |
| Нарушение сна | 125 | 1,99 |
| Сухость во рту | 103 | 1,64 |

Примечание. Приведены НЯ, возникавшие с частотой не менее 1%.

Рис. 5. Динамика баллов по пунктам шкалы HAM-D-17 для оценки работоспособности/активности и психомоторной заторможенности.



ный балл по шкале HAM-D-17 прогрессивно снижался с каждым последующим измерением (рис. 1). При этом статистически достоверная редукция выраженности депрессии в соответствии со средним суммарным баллом по шкале HAM-D-17 начинается уже на 1-й неделе терапии и продолжается на протяжении всех 8 нед лечения Вальдоксаном.

Дополнительным подтверждением значительного терапевтического эффекта Вальдоксана служит высокая доля пациентов с выраженным или сильно выраженным улучшением по шкале CGI-I, достигающая 64,12%, и редукция доли пациентов с умеренным/тяжелым заболеванием с 82,06 до 6,08% по завершении 8 нед терапии.

Клинически значимый эффект препарата разворачивается, начиная с 3-й недели терапии, о чем свидетельствует увеличение доли пациентов, соответствующих критериям респондеров на терапию (рис. 2). Именно на 3-й неделе лечения доля респондеров быстро увеличивается с 4 до 28% и далее неуклонно нарастает, достигая к концу 8-недельного периода терапии примерно 80%, что отражает очень высокий терапевтический эффект.

С данными по долям респондеров согласуются результаты оценки пациентов, достигших ремиссии по критерию редукции суммарного балла шкалы HAM-D-17 до уровня, не превышающего 7 баллов. Использованный в исследовании критерий основан на широко признанном показателе симптоматической ремиссии, который, как правило, коррелирует с восстановлением уровня социального функционирования, свойственного пациенту до развития рассматриваемого депрессивного эпизода (M.Thase, 2003). В соответствии с полученными данными Вальдоксан обеспечивал становление ремиссии примерно у 1/4 пациентов (25,27%) уже через 3 нед лечения, а по завершении 8-недельного курса терапии доля пациентов, достигших ремиссии, составила 60% (рис. 3).

С целью верификации благоприятного воздействия Вальдоксана на параметры сна был предпринят отдельный анализ трех пунктов шкалы HAM-D-17, предназначенных для измерения тяжести инсомнии, – ранней (затрудненное засыпание, пункт 4), средней (пробуждения в пе-

Вальдоксан®

Агомелатин

Первый мелатонинергический антидепрессант

**Нормализация циркадианных ритмов
в основе уникального
БЫСТРОГО, МОЩНОГО, СТОЙКОГО
эффекта на всех этапах терапии**

**Инновационный подход
к лечению депрессии**

**У 8 из 10
пациентов
стойкая ремиссия
без рецидива⁴**

12 неделя 24 неделя

**У 3 из 4
пациентов
ремиссия³**

**3 из 4 пациентов
респондеры²**

**Улучшение
качества сна,
самочувствия
и работо-
способности
в дневное
время¹**



Регистрационный номер:
ЛСР-000540/08 от 11.02.2008 г.

Улучшает процесс засыпания и качество сна с первой недели лечения, не вызывая при этом дневной заторможенности. Не вызывает синдрома отмены, половых дисфункций, а также не влияет на массу тела, сердечно-сосудистую систему. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; сопутствующая терапия сильными ингибиторами CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин). **Дозировка:** Внутрь. Рекомендуемая суточная доза 25 мг (1 таблетка), однократно вечером. При необходимости через 2 недели терапии доза может быть увеличена до 50 мг (2 таблетки), однократно вечером. **Взаимодействие с другими веществами:** Как и при лечении другими антидепрессантами не рекомендуется сочетать прием препарата Вальдоксан с алкоголем. **Побочные эффекты:** Головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, диарея, запор, боль в верхней части живота, усталость, слабость, тревога, увеличение уровня трансаминаз в сыворотке. **Меры предосторожности:** Не рекомендуется применение у детей и подростков до 18 лет, беременных женщин и во время грудного вскармливания. Следует с осторожностью применять у больных с маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе; при появлении симптомов мании рекомендуется отмена агомелатина. Препарат может оказывать влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами. Рекомендуется контролировать функцию печени в начале терапии, через 6, 12 и 24 недели после начала терапии, а также в другое время в соответствии с клинической ситуацией. Не рекомендуется применение препарата у больных с непереносимостью лактозы и нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

1. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on symptoms relief at week 1 in a comparative study versus venlafaxine (n=328). J Clin Psychiatry, 2007. 2. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on response at week 6 in a comparative study versus venlafaxine (n=276). J Clin Psychiatry, 2007. 3. Kennedy et al. Efficacy of Valdoxan on remission at week 12 in a comparative study versus venlafaxine (n=339). Eur Neuropsychopharmacol, 2008. 4. Goodwin et al. Efficacy of Valdoxan on relapse prevention at week 24 in a placebo-controlled study versus venlafaxine (n=339). Eur Neuropsychopharmacol, 2007.

Представительство АО «Лаборатории Сервь» (Франция), 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.



1-2 таблетки всегда вечером

www.valdoxan.com

риод сна, пункт 5) и поздней (ранние утренние пробуждения, пункт 6). В результате анализа установлено, что Вальдоксан в дозе 25–50 мг/сут наряду с выраженной редукцией депрессивной симптоматики в целом способствует быстрой и эффективной нормализации сна начиная с 1-й недели терапии (рис. 4). Причем улучшение основных показателей расстройств сна происходит параллельно, что свидетельствует об одновременном и одинаково выраженном терапевтическом воздействии Вальдоксана на протяжении всего периода ночного сна. Все изменения по трем показателям статистически достоверны ($p < 0,00001$) начиная с 1-й недели терапии.

Следует подчеркнуть особое свойство Вальдоксана: будучи антидепрессантом с хронобиотическими свойствами этот препарат улучшает функцию сна за счет благоприятного непосредственного влияния на механизмы регуляции сна, а не вследствие седативного эффекта, как это свойственно многим другим антидепрессантам. Подтверждением приведенных уникальных характеристик Вальдоксана является параллельное нормализации сна улучшение таких показателей состояния пациентов в дневное время, как работоспособность/активность и психомоторная заторможенность (пункты 7 и 8 шкалы HAMD-17 соответственно; рис. 5).

Переносимость

В ходе проведенного исследования установлена очень хорошая переносимость Вальдоксана. НЯ зарегистрированы лишь у 6% больных. Наиболее частым НЯ была тошнота, выявленная у 4% пациентов. Остальные НЯ развивались значительно реже (табл. 2).

Приведенный спектр и показатели частоты выявленных НЯ сопоставимы с высокими результатами оценки переносимости Вальдоксана в плацебо-контролируемых исследованиях (S.Kennedy, 2009). Также следует отметить кратковременность (преимущественно в первые 2–3 нед терапии с последующей редукцией без изменения дозы) и легкую степень НЯ.

Как уже отмечалось выше, только 1,72% пациентов преждевременно выбыли из исследования из-за НЯ, связанных с терапией Вальдоксаном.

Серьезные НЯ фиксировались редко (0,8%), заключались, как правило, в обострении имеющегося соматического заболевания и ни в одном случае, по оценкам врачей-исследователей, не имели причинной связи с приемом Вальдоксана.

Заключение

Результаты первого в России масштабного мультицентрового исследования Вальдоксана в психиатрической и неврологической практике подтверждают опубликованные ранее данные предрегистрационных исследований о высокой эффективности препарата. На большой выборке, состоящей более чем из 6 тыс. пациентов, показано, что Вальдоксан обеспечивает клинически значимую редукцию психопатологической симптоматики при депрессивных эпизодах без психотической симптоматики и отчетливых суицидальных тенденций. Об этом свидетельствуют как динамика суммарного среднего балла по HAMD-17, так и показатели шкал CGI-S и CGI-I. При этом следует отдельно отметить высокие доли респондеров и пациентов, достигших ремиссии, составившие 80 и 60% соответственно. Столь высокие результаты терапии, по всей видимости, объясняются относительно неглубокими аффективными расстройствами, доминировавшими в выборке исследования. Согласно показателям, зафиксированным до начала терапии Вальдоксаном, подавляющее большинство больных находилось на амбулаторном наблюдении; примерно 83% пациентов, участвовавших в исследовании,

страдали умеренным депрессивным эпизодом без психотических расстройств, а среднее стартовое значение по HAMD-17 составило примерно 22 балла. К дополнительным факторам повышения конечного эффекта лечения можно отнести целенаправленный отбор пациентов без признаков резистентности к антидепрессантам, а также исключение больных с выраженными суицидальными тенденциями. Учитывая тот факт, что в предыдущих плацебо-контролируемых исследованиях был показан высокий уровень тимоаналептического эффекта Вальдоксана при более тяжелых депрессивных состояниях – стартовый суммарный балл HAMD-17 не менее 25 или 30 (против среднего балла 22 в данном исследовании) (S.Montgomery, Kasper, 2007), то представляется целесообразным проведение дальнейших исследований с участием пациентов, страдающих более выраженными депрессивными расстройствами.

Наряду с общим высоким терапевтическим эффектом выявлены признаки значимой и быстрой нормализации сна с одновременным улучшением показателей активности в дневное время при отсутствии седативного побочного эффекта, что, как предполагается, реализуется за счет уникального хронобиотического действия Вальдоксана. К числу явных преимуществ Вальдоксана при рассматриваемом уровне аффективной патологии следует отнести и быстроту наступления терапевтического эффекта: статистически значимая редукция симптоматики наблюдалась уже через 7 дней терапии и сравнительно высокая доля респондеров (почти 30%) – по истечении 2 нед лечения. Эти результаты согласуются с данными предыдущих исследований об относительно быстром наступлении эффекта Вальдоксана при сопоставлении с другими антидепрессантами (пароксетин, венлафаксин) (H.Loo и соавт., 2002; S.Kennedy и соавт., 2008).

Зафиксированные в ходе исследования показатели свидетельствуют об очень хорошей переносимости Вальдоксана: НЯ встречались не более чем у 6% пациентов, были немногочисленными, кратковременными, самостоятельно редуцировались без коррекции дозы и становились причиной преждевременной отмены препарата лишь в 1,72% наблюдений.

Несмотря на определенные методологические недостатки выполненного исследования (открытый дизайн без использования плацебо и активного контроля, отсутствие рандомизации и др.), большой объем выборки и гомогенность клинических характеристик аффективной патологии (преимущественно умеренный депрессивный эпизод без психотических симптомов) позволяют считать полученные данные достаточно надежными для вынесения заключения о том, что Вальдоксан обеспечивает высокий и быстрый терапевтический эффект при терапии указанных депрессивных состояний, обнаруживая широкий спектр фармакологической эффективности (нормализация ночного сна и активности в дневное время) и очень хорошую переносимость.

Литература

1. Audinot V, Mailliet F, Labaye-Brasseur C et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2003; 367: 553–61.
2. Goodwin GM, Rouillon F, Emsley R. Long-term treatment with agomelatine: prevention of relapse in patients with major depressive disorder over 10 months [abstract]. In: 21st European College of Neuropsychopharmacology Congress; 30 Aug–3 Sept 2008; Barcelona, Spain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: S338–9.
3. Kennedy SH. Agomelatine. Efficacy at Each Phase of Antidepressant Treatment. *CNS Drugs* 2009; 23 (Suppl. 2): 41–7.
4. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 329–33.
5. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs* 2007; 67: 1657–63.
6. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in

major depressive disorder with a novel anti-depressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1723–32.

7. Léo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 239–47.

8. 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: 954–64.

9. Montgomery SA. Why do we need new and better antidepressants? *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (Suppl. 1): S1–10.

10. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 283–91.

11. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 271–80.

12. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J et al. Major depressive disorder, sleep EEG, and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 691–6.

13. Thase ME. Achieving remission and managing relapse in depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl. 18): 3–7.