

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В НЕВРОЛОГИИ

© Н. Н. ЯХНО, Т. Г. ВОЗНЕСЕНСКАЯ, 2012

УДК 615.214.32.036

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АГОМЕЛАТИНА (ВАЛЬДОКСАН) ПРИ ТЕРАПИИ ЛЕГКИХ И УМЕРЕННЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ "КАМЕРТОН")

Н. Н. Яхн. Т. Г. Вознесенская

*Кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Вальдоксан относится к антидепрессантам с принципиально новым механизмом действия. Он является агонистом мелатонинергических рецепторов (MT1 и MT2) со свойствами антагониста серотонинергических рецепторов 5-HT2C. Целью исследования являлась оценка терапевтической эффективности и переносимости вальдоксана при лечении легких и умеренных депрессий непсихотического уровня в неврологической практике в РФ. В исследовании приняли участие 412 врачей-неврологов из 47 регионов РФ. Включались пациенты, состояние которых соответствовало критериям МКБ-10 для единичного или рекуррентного депрессивного эпизода легкой или умеренной степени тяжести. Вальдоксан в течение 6 нед назначался в дозах от 25 до 50 мг/сут. Препарат оказался высокоэффективным. Уровни тревоги и депрессии по госпитальной шкале пациентов врачи оценили по шкале CGI-S как "не больных" или пациентов с "пограничными расстройствами". К концу терапии также достоверно снизился процент пациентов, состояние которых оценивали как "болезнь средней тяжести", или "значительно болен" с 72 до 7,6%. Эффективность и переносимость терапии вальдоксаном по оценкам как врачей, так и пациентов практически в 90% случаев была "отличной" или "хорошей". Существенно, что 85,5% пациентов выразили желание продолжать лечение вальдоксаном, что отражает высокую приверженность терапии. Нежелательные явления (НЯ) отмечены у 8,08% от числа всех пациентов, включенных в исследование. При этом только 0,79% пациентов выбыли из исследования в связи с НЯ. Среди закончивших исследование НЯ определены у 7,09% больных, они проходили самостоятельно и не требовали коррекции терапии.

Ключевые слова: вальдоксан, эффективность, переносимость

Valdoxan belongs to antidepressant with crucially new mechanism of action. It acts as melatonergic receptors agonist (MT1 and MT2) and selective serotonin 5-HT2C receptor antagonist. The purpose of the study was to assess the therapeutic efficacy and tolerance of valdoxan in treatment of patients with mild and moderate non-psychotic depression in the practice of neurologist in Russian Federation (RF).

depression in the practice of neurologist in Russian Federation. Four hundred and twelve (412) neurologists from 47 regions of RF took part in the survey. The patients with a single or recurrent episode of mild or moderate depression, who matched the ICD-10 criteria, were enrolled into the study. Valdoxan was prescribed during 6 weeks in doses from 25 to 50 mg per day. Such a regimen of drug administration showed its high efficacy. The anxiety and depression level according the score of Hospital Anxiety and depression Scale (HADS) significantly decreased after the first week of treatment. According to the score of CGI-S 62,4% of patients were labeled as "not sick" or "patients with borderline disorders" at the end of treatment course. To the end of treatment course the amount of patients with "moderate or severe disease" also significantly decreased from 72% to 7,6%. Both the clinicians and patients in 90% of cases assessed the efficacy and tolerance of valdoxan as "excellent" or "good". Notably that 85,5% of patients desired to continue the treatment course what reflects the compliance to valdoxan. Adverse events (AE) were revealed in 8,08% of all enrolled into the study patients. Only 0,79% of patients withdrew from the study because of AE. Among completed the study patients AE were revealed in 7,09% of patients. These AE regressed without additional prescriptions and did not demand the correction of drug regimen.

Key words: Valdoxan, efficacy, tolerance

Актуальность проблемы депрессии определяется ее нарастающей распространностью в популяции и среди пациентов с неврологической и соматической

патологией. По прогнозам ВОЗ к 2020 г. депрессия станет одной из основных причин нетрудоспособности и займет второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. По статистике депрессия среди пациентов неврологических и терапевтических стационаров выявляется чаще, чем в популяции [1, 5, 6, 11]. Первое в России эпидемиологическое исследование распространенности депрессии в общемедицинской практике, проведенное под руководством Р. Г. Оганова, Л. И. Ольбинской, А. Б. Смулевича и А. М. Вейна (программа "Компас"), было закончено в 2004 г.

*Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11
Russia, 119021 Moscow, Rossolimo str., 11

Сведения об авторах:

Сведения об авторах:
Яхно Николай Николаевич — акад. РАМН, проф., зав. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Вознесенская Татьяна Грациевна — д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, e-mail: ytatiana@mmscience.ru

В нем участвовали 796 врачей (340 терапевтов, 239 кардиологов и 217 неврологов), которые обследовали 10 541 пациента из 31 города России [5]. Обнаружено, что каждый четвертый пациент, посещающий терапевта, кардиолога, невролога, имеет клинически значимую депрессию и нуждается в терапии антидепрессантами. Следует подчеркнуть, что депрессия ухудшает клиническое течение основного неврологического или соматического заболевания, его прогноз, замедляет выздоровление и восстановление неврологических функций и значительно снижает качество жизни пациента. Лечение депрессии необходимо проводить достаточными дозами антидепрессанта и длительно. При выборе антидепрессанта нужно оценивать не только клиническую эффективность препарата, но и его переносимость и лекарственные взаимодействия. Пациенты с неврологическими и соматическими заболеваниями нередко плохо переносят побочные эффекты психотропных препаратов, в частности антидепрессантов [1, 4]. В связи с этим нежелательно использовать трициклические антидепрессанты из-за многочисленности их побочных действий, основные из них — нарушение когнитивных функций, дезориентация, седация, головокружение, ортостатическая гипотензия, тахикардия, повышение внутриглазного давления, запоры, повышение аппетита и массы тела, сухость во рту [1, 4, 6, 11]. При лечении депрессий в неврологической практике к препаратам первого ряда относятся селективные антидепрессанты нового поколения, так как у них минимально представлены нежелательные побочные эффекты, они безопасны при передозировке, имеют минимальный спектр лекарственных взаимодействий, их безопасность подтверждена в исследований, проведенных в старших возрастных группах [1, 6, 11]. К препаратам первого ряда относят селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и новый препарат агомелатин (вальдоксан) с принципиально новым механизмом действия. В отличие от всех использующихся в современной клинической практике антидепрессантов, терапевтический эффект которых связан с воздействием наmonoамины, вальдоксан является агонистом мелатонинергических рецепторов (MT1 и MT2) со свойствами антагониста серотонинергических рецепторов 5-HT2C [2, 3, 7, 8, 12]. Предполагается, что за счет сочетанного действия на рецепторы этих типов вальдоксан обеспечивает редукцию депрессивной симптоматики, восстанавливая ресинхронизацию циркадианных ритмов, усиливая дофаминергическую и норадренергическую активность в лобной коре и индукцию нейрогенеза [2, 3, 10]. Вальдоксан также способствует снижению тревоги и оказывает значимое благоприятное влияние на суточный ритм сна и бодрствования, который обычно нарушается при депрессивных расстройствах [9, 14]. Об эффективности и хорошей переносимости вальдоксана свидетельствуют результаты нескольких клинических исследований [13, 15—19]. Была выявлена высокая антидепрессивная эффективность валь-

доксана в дозах 25—50 мг/сут при непсихотических депрессивных эпизодах умеренной и тяжелой степени. Установлено, что по антидепрессивному эффекту вальдоксан достоверно превосходит плацебо, а также сопоставим по выраженности и срокам наступления антидепрессивного действия с другими современными антидепрессантами — СИОЗС (пароксетин, флуоксетин и сертралин) и СИОЗСН — венлафаксин [10, 13, 18]. В России психиатрами и неврологами было проведено мультицентровое исследование "Хронос" (6000 пациентов; 54 региона РФ) эффективности, переносимости и безопасности вальдоксана у пациентов с умеренной и тяжелой депрессией непсихотического уровня в амбулаторной практике [3]. В исследование включались пациенты с единичным депрессивным эпизодом, с рекуррентной депрессией и с биполярным аффективным расстройством. Показано, что вальдоксан приводил к клинически значимой редукции депрессивных расстройств с высокими долями респондеров и пациентов, достигших ремиссии, что составило 80 и 60% соответственно. Одновременно отмечены быстрое наступление антидепрессивного эффекта (к концу 1-й недели терапии) и хорошая переносимость препарата. Однако работ по применению вальдоксана в неврологической практике недостаточно. Результаты приводимого ниже широкомасштабного исследования ("Камертон"), в котором изучались клиническая эффективность и переносимость вальдоксана в неврологической практике в России, восполняют этот пробел.

Целью исследования являлась оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата вальдоксан при лечении легких и умеренных депрессий непсихотического уровня в неврологической практике в РФ. Вальдоксан назначался по одной таблетке (25 мг) в сутки. В случае недостаточного эффекта по оценке исследователя доза вальдоксана могла быть увеличена до 50 мг (2 таблетки) однократно в сутки. Доза 50 мг являлась максимально допустимой на протяжении всего периода терапии. Лечение проводилось в течение 6 нед.

В исследование было включено 1708 пациентов из 47 регионов РФ. В нем приняли участие 412 врачей-неврологов. В выборку включали пациентов, состояние которых соответствовало критериям МКБ-10 для единичного или рекуррентного депрессивного эпизода легкой или умеренной степени тяжести.

В связи с тем что при анализе протоколов в ряде случаев были нарушены либо критерии включения, либо условия исследования, в анализ включены данные 1398 пациентов; из них 195 (14%) проходили лечение в условиях стационара, а 1203 (86%) обследовались и лечились амбулаторно.

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 18 до 80 лет; любой из перечисленных ниже диагнозов по критериям МКБ-10: единичный депрессивный эпизод легкий или умеренный; рекуррентное депрессивное расстройство, текущий депрессивный эпизод легкий или умеренный; не менее 3 баллов по шкале общего клинического впечатления врача, оценивающего тяжесть

заболевания (Clinical Global Impression — Severity scale — CGI-S), и не менее 11 баллов по подшкале госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД); наличие показаний к монотерапии вальдоксаном по мнению лечащего врача.

Критериями исключения были: наличие суициального риска и/или психотических симптомов (по клинической оценке лечащего врача); резистентность к терапии другими антидепрессантами; депрессии, связанные с другими психическими заболеваниями, исключающими основной диагноз аффективного расстройства: шизофрения, шизоаффективное расстройство, органическое поражение ЦНС, деменция; алкоголизм или наркомания в анамнезе; индивидуальная непереносимость или неудовлетворительный эффект вальдоксана в анамнезе при адекватном лечении в дозе не менее 25 мг/сут и длительности не менее 4 нед; прием антидепрессантов в течение 2 нед до начала исследования; тяжелые или декомпенсированные соматические или неврологические заболевания; одновременное применение сильных ингибиторов цитохрома CYP1A2 (флуоксамин, ципрофлоксацин); печеночная недостаточность; беременность или кормление грудью.

В ходе всего исследования пациенты не должны были принимать любые иные антидепрессанты (кроме вальдоксана), антипсихотические, нормотимические средства, а также бензодиазепиновый анксиолитик альпрозолам. Допускалась возможность продолжать прием других анксиолитических или снотворных средств при условии использования только одного из них.

Пациент мог быть преждевременно исключен из исследования в следующих случаях: отказ пациента; появление психотических симптомов, суициального риска, симптомов мании; развитие нежелательных явлений (НЯ), препятствующих дальнейшему проведению терапии; нарушение функции печени (повышение активности АСТ, АЛТ или щелочной фосфотазы (ЩФ) более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы или повышение содержания общего билирубина более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы или развитие желтухи); возникновение сопутствующих соматических заболеваний/симптомов или обострение хронических заболеваний, не связанных с приемом вальдоксана; необходимость приема сильных ингибиторов цитохрома CYP1A2 (флуоксамин, ципрофлоксацин); несоблюдение режима терапии и графика визитов.

При затруднении в определении характера и степени депрессивного расстройства или других диагностических сложностях неврологи, принимавшие участие в исследовании, имели возможность проконсультироваться с психиатром.

Методы исследования

Клинический осмотр и данные анамнеза. Измерение массы тела, показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ,

биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, общий билирубин). Клиническая эффективность лечения оценивалась врачом и отдельно пациентом (по четырем рубрикам: отлично, хорошо, удовлетворительно, плохо). Переносимость препарата также оценивалась врачом и отдельно пациентом (по таким же четырем рубрикам). На каждом визите использовались шкалы ГШТД и CGI-S. При заполнении шкалы CGI-S врач оценивал тяжесть заболевания пациента на основании всех имеющихся соматических, неврологических и психических расстройств следующим образом: 0 баллов — "оценить невозможно"; 1 балл — "не болен"; 2 балла — "пограничное расстройство"; 3 балла — "легко болен"; 4 балла — "болезнь средней тяжести"; 5 баллов — "значительно болен"; 6 баллов — "тяжело болен".

Схема исследования

Исследование продолжалось 6 нед с пятью визитами пациентов к врачу: В1-визит, на котором оценивались критерии включения, исходное состояние пациента и назначалась терапия; В2 — визит после 1 нед терапии; В3 — визит после 2 нед терапии; В4 — визит после 4 нед терапии; В5 — заключительный визит после 6 нед терапии.

Об эффективности терапии судили по динамике результатов по ГШТД, шкале CGI-S, а также по оценкам врача и пациента клинической эффективности и переносимости препарата.

Переносимость и безопасность терапии вальдоксаном оценивали на основании НЯ, регистрировавшихся в течение всего периода терапии, и по влиянию терапии на основные клинические и лабораторные показатели АД, ЧСС, ЭКГ, функцию печени (АСТ, АЛТ, ЩФ и общий билирубин).

Результаты

Из 1398 пациентов из исследования преждевременно выбыли 72 (5,15%) пациента. Остальные 1326 пациентов завершили полный 6-недельный курс лечения, полученные у них результаты включены в статистическую обработку. Преобладали женщины (1004 женщины и 312 мужчин). Средний возраст пациентов составил $48 \pm 12,7$ года (от 18 до 86 лет). В табл. 1 указан семейный статус пациентов.

По уровню образования пациенты распределялись следующим образом: с высшим было 56,56%, средним специальным — 25,04% и средним образованием — 10,86%. Подавляющее число пациентов работали — 68,4%, на втором месте по численности были пенсионеры — 13,73%. Остальные 18% пациентов были учащимися, домохозяйками или временными неработающими. Среди сопутствующих заболеваний выявлены артериальная гипертензия — 44% больных, головная боль напряжения — 37,2%, заболевания желудочно-кишечного тракта — 29,9% и дисциркуляторная энцефалопатия — 28,58%.

У всех пациентов диагностирован депрессивный эпизод легкой или умеренной степени тяжести, при этом преобладали пациенты с умеренной депрессией. Депрессивные эпизоды были либо единичными,

Семейный статус

Семейный статус	Количество пациентов	
	абс.	%
В браке	744	56,1
В разводе	277	20,89
Одинок	164	12,37
Вдов	135	10,18
Нет данных	7	0,44
Всего...	1326	100,00

Таблица 1**Диагноз при включении в исследование**

Диагноз по МКБ-10	Количество пациентов	
	абс.	%
Единичный депрессивный эпизод:		
легкий	209	15,76
умеренный	481	36,27
Рекуррентное депрессивное расстройство:		
легкий депрессивный эпизод	270	20,36
умеренный депрессивный эпизод	366	27,60
Всего...	1326	100,00

Таблица 2**Оценка тяжести заболевания по шкале CGI-S**

Выраженность заболевания	Количество пациентов	
	абс.	%
Легко болен	370	27,9
Болезнь средней тяжести	872	65,76
Значительно болен	84	6,34
Всего...	1326	100,00

либо наблюдались в рамках рекуррентного депрессивного расстройства, что было выявлено практически в равных долях (табл. 2).

Длительность заболевания составляла в среднем $2,7 \pm 3,7$ года. Разброс по длительности заболевания был весьма велик и колебался от нескольких месяцев до нескольких десятков лет, наибольшая длительность отмечена при рекуррентном течении заболевания. Средний возраст больных в начале депрессивного расстройства составил $47 \pm 13,6$ года (от 15 до 84 лет).

У 49,17% пациентов текущий депрессивный эпизод был первым в жизни. У остальных пациентов выявлено рекуррентное депрессивное расстройство с различным числом предшествующих депрессивных эпизодов: 1 эпизод — 12,44%; 2 эпизода — 13,57%; 3 эпизода — 7,84%; 4 эпизода — 5,6%; более 4 эпизодов отмечено у 11% пациентов. Длительность текущего депрессивного эпизода в среднем составляла $4,0 \pm 4,2$ мес. В табл. 3 приведена оценка тяжести

Таблица 4**Количество пациентов, принимавших вальдоексан в суточной дозе 50 мг**

Визит	Количество пациентов	
	абс.	%
B1	41	3,09
B2	120	9,05
B3	216	16,29
B4	221	16,67
B5	193	14,56

Таблица 5**Динамика депрессии по ГШТД в процессе терапии**

Визит	$m \pm s$
B1	$14,3 \pm 2,6$
B2	$12,8 \pm 3,2^*$
B3	$10,2 \pm 3,4^*$
B4	$7,6 \pm 3,4^*$
B5	$5,2 \pm 3,4^*$

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 6 * — достоверность различий между визитом включения (B1) и каждым последующим ($p < 0,00001$).

Таблица 6**Динамика тревоги по ГШТД в процессе лечения**

Визит	$m \pm s$
B1	$13,1 \pm 3,9$
B2	$11,5 \pm 3,7^*$
B3	$9,1 \pm 3,7^*$
B4	$6,9 \pm 3,6^*$
B5	$4,9 \pm 3,3^*$

заболевания по шкале CGI-S. Более чем у половины пациентов состояние было расценено как "болезнь средней тяжести", а более чем у четверти — как заболевание легкой степени тяжести — "легко болен".

Исходный уровень депрессии по ГШТД составил в среднем $14,3 \pm 2,6$ балла, а тревоги — $13,1 \pm 3,9$ балла.

Оценка эффективности терапии

Подавляющее большинство (96,9%) пациентов в начале терапии получали вальдоексан в стандартной дозе 25 мг/сут, 3,1% больных сразу была назначена доза 50 мг/сут. Однако в процессе терапии у ряда пациентов, принимавших вальдоексан в дозе 25 мг/сут, она была повышена до 50 мг/сут. В табл. 4 отражено увеличение количества больных с суточной дозой вальдоексана 50 мг.

На начальном этапе лечения 11% пациентов, прошедших полный курс терапии и включенных в анализ, получали сопутствующую психотропную терапию одним из перечисленных ниже психотропных препаратов с анксиолитическим или снотворным

Таблица 7

Влияние терапии на оценку тяжести заболевания по шкале CGI-S

Баллы	B1		B2		B3		B4		B5	
	абс.	%								
0	0	0,00	1	0,08	3	0,23	1	0,08	4	0,30
1	0	0,00	0	0,00	10	0,75	85	6,41	423	31,9
2	0	0,00	27	2,04	142	10,71	350	26,40	405	30,54
3	370	27,90	397	29,94	559	42,16	620	46,76	383	28,88
4	872	65,76	825	62,22	575	43,36	245	18,48	100	7,54
5	84	6,34	62	4,68	25	1,89	6	0,45	1	0,08
6	0	0	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0

Примечание. 0 баллов — "оценить невозможно"; 1 балл — "не болен"; 2 балла — "пограничное расстройство"; 3 балла — "легко болен"; 4 балла — "болезнь средней тяжести"; 5 баллов — "значительно болен"; 6 баллов — "тяжело болен".

эффектом (феназепам, грандаксин, атаракс, реланиум, афобазол, рудотель, золипидем, зопиклон, тазепам, донормил). Процент пациентов, продолжавших получать сопутствующую психотропную терапию, к концу 6-недельного курса терапии статистически достоверно снизился до 3,7.

Анализ динамики депрессивных расстройств в процессе терапии отражен в табл. 5.

Как видно из табл. 5, суммарный балл депрессии по ГШД в ходе терапии статистически значимо снижается, причем достоверное снижение отмечается уже после 1-й недели терапии. В процессе терапии статистически достоверно снижается процент пациентов с клинически выраженной депрессией от 11 баллов и выше по ГШД (этот параметр был критерием включения) со 100 до 6,4 к 6-й неделе терапии.

У большинства (75,3%) пациентов депрессия сочеталась с клинически выраженной тревогой (11 баллов и более по ГШД). После 6 нед лечения этот процент достоверно снизился до 6,5.

В табл. 6 отражена динамика уровня тревоги по ГШД в процессе лечения.

Видно, что уровень тревоги по ГШД в ходе терапии статистически достоверно снижается, при этом значимое снижение зафиксировано уже после 1-й недели терапии.

Динамика тяжести заболевания, которую врач оценивал на каждом визите по шкале CGI-S, представлена в табл. 7.

Из табл. 7 видно достоверное увеличение в процессе терапии количества пациентов с оценкой "не болен" (1 балл) или пациентов с оценкой "пограничное расстройство" (2 балла) — их процент после 6 нед терапии составил 62,4 (напомним, что в исследование включались только те пациенты, состояние которых врачи оценивали в 3 балла и более. И, напротив, к концу терапии статистически достоверно снизился процент пациентов с оценкой "болезнь средней тяжести" и "значительно болен" с 72 до 7,6%).

Эффективность терапии валльдоксаном по окончании полного курса лечения оценивали врачи и пациент (табл. 8).

Отмечается близкое сходство оценки врача и субъективной оценки улучшения пациента, что подтверждает значимость полученных результатов. Важно отметить, что у 90% пациентов эффективность терапии как врачом, так и пациентом оценены как "отлично" или "хорошо".

Оценка переносимости терапии валльдоксаном врачом и пациентом отражена в табл. 9. Как врачи, так и пациенты в подавляющем большинстве случаев оценивали переносимость валльдоксана как отличную" или "хорошую".

Дополнительно была проанализирована клиническая эффективность валльдоксана у пациентов с единичным депрессивным эпизодом (49,7%) и с рекуррентной депрессией (50,3%). Группы пациентов не различались по полу и возрасту. В группе пациентов с единичным депрессивным эпизодом были статистически достоверно большая длительность текущего эпизода по сравнению с таковым в группе с рекуррентной депрессией ($4,7 \pm 5,2$ мес и $3,4 \pm 3,1$ мес соответственно) и меньший уровень тревоги ($12,9 \pm 3,8$ и $13,3 \pm 3,9$ балла соответственно; $p = 0,026$) и депрессии ($14,0 \pm 2,4$ и $14,5 \pm 2,7$ балла соответственно; $p = 0,00018$) по ГШД. По шкале CGI-S в группе пациентов с единичным депрессивным эпизодом статистически достоверно было больше пациентов с оценкой тяжести заболевания "легко болен", тогда как в группе пациентов с рекуррентной депрессией было больше больных с оценкой "значительно болен". В группе с рекуррентной депрессией было статистически достоверно больше больных, получавших валльдоксан в дозе 50 мг/сут после 3-й недели терапии, что было связано с большей длительностью заболевания и более выраженными тревожно-депрессивными расстройствами. Процент преждевременного выбывания пациентов и НЯ в обеих группах не различались. Валльдоксан был одинаково высокоэффективен и

Таблица 8
Оценка эффективности терапии валльдоксаном врачом и пациентом

Оценка	Оценивал врач		Оценивал пациент	
	абс.	%	абс.	%
Отлично	667	50,30	573	43,21
Хорошо	540	40,72	620	46,76
Удовлетворительно	86	6,49	93	7,01
Плохо	6	0,45	13	0,98
Всего*...	1299	98	1299	98

Примечание. Здесь и в табл. 9 * — у 27 (2%) пациентов оценка по этому параметру в протоколах отсутствовала, поэтому они в таблицу не включены.

Таблица 9

Оценка переносимости терапии вальдоксаном врачом и пациентом

Оценка	Оценивал врач		Оценивал пациент	
	абс.	%	абс.	%
Отлично	1016	76,62	796	60,03
Хорошо	260	19,61	461	34,77
Удовлетворительно	22	1,66	42	3,17
Плохо	0	0,00	0	0,00
Нет данных	28	2,11	27	2,04
Всего*...	1299	98	1299	98

хорошо переносим (суммарные оценки "отлично" и "хорошо") по оценке как врача, так и пациента в обеих группах больных без достоверных различий между ними. Однако оценка "отлично" статистически достоверно преобладала у пациентов с единичным депрессивным эпизодом ($p < 0,001$). К концу терапии по шкале CGI-S процент пациентов с оценкой "не болен" был достоверно более высокий в группе больных с единичным депрессивным эпизодом, чем в группе пациентов с рекуррентной депрессией (37,6 и 26,4 соответственно; $p < 0,00001$).

Отдельно был проведен сравнительный анализ между группами пациентов, выбывших из исследования (72 человека) и закончивших полный курс терапии (1326 пациентов). Было выявлено, что в группе выбывших из исследования статистически достоверно выше процент пациентов, находившихся в стационаре (по поводу сопутствующего неврологического заболевания), и ниже — у лечившихся амбулаторно ($p = 0,03$). По всем остальным анализируемым параметрам, как демографическим, так и клиническим, эти группы пациентов достоверно не различались. Возможно, выход из исследования был связан с выпиской из стационара, что прерывало постоянные отношения с врачом. Основными причинами преждевременного выбывания пациентов из исследования были: неявка на визит (19 пациентов, что составило 1,36% от включенных в исследование и 26% от числа выбывших); отказ от продолжения участия в исследовании (14 пациентов, соответственно 1 и 19,4%); причины не указаны в протоколах (14 пациентов, соответственно 1 и 19,4%). В связи с НЯ выбыло 11 пациентов (0,79% от числа включенных и 15,28% от числа выбывших). Основными НЯ были тошнота, сонливость, головокружение, головная боль, тяжесть и дискомфорт в эпигастрии, общая слабость, нарушения сна. В картах врачи не указали ни одного случая серьезного НЯ.

Процент НЯ в группе пациентов, полностью закончивших курс терапии, составил 7,09. НЯ не потребовали ни коррекции, ни прекращения терапии и проходили самостоятельно.

Как было указано выше, исследовалось влияние вальдоксана на массу тела и ряд жизненно важных

Таблица 10

Влияние терапии на биохимические параметры

Показатель	При включении	После 12 мес терапии	<i>p</i>
АСТ	21,9 ± 8,9	22,7 ± 9,5	0,054
АЛТ	21,7 ± 8,4	22,7 ± 8,5	< 0,00001
ЩФ	109,2 ± 51,9	111,9 ± 52,1	0,00054
Общий билирубин	13,0 ± 3,9	13,6 ± 4,0	< 0,00001

показателей. Статистически значимых изменений массы тела в ходе терапии не выявлено. Отмечено снижение ЧСС с $75,1 \pm 9,3$ до $72,7 \pm 6,9$ ($p < 0,00001$), хотя оно оставалось в пределах нормы. Также снизились систолическое АД — с $128,1 \pm 15,2$ до $124,5 \pm 12,0$ мм рт. ст. и диастолическое — с $81,2 \pm 10,0$ до $79,0 \pm 7,9$ мм рт. ст. ($p < 0,00001$). Причина этих изменений, вероятно, связана не с влиянием вальдоксана, а с лечением сопутствующей артериальной гипертензии, что имело место у 44% больных. Отрицательной динамики показателей ЭКГ не отмечалось.

При анализе лабораторных показателей обнаружено небольшое, но статистически достоверное изменение активности АЛТ, ЩФ и содержания общего билирубина после курса терапии, хотя эти изменения не выходят за нормативные значения (табл. 10).

Заключение

Проведенное исследование показало, что вальдоксан высокоэффективен при депрессивных эпизодах легкой или умеренной степени тяжести, как единичных, так и наблюдающихся в рамках рекуррентного депрессивного расстройства. В группе пациентов, закончивших терапию, уровни тревоги и депрессии по ГШТД статистически достоверно снизились, причем отмечено быстрое проявление клинической эффективности — после 1-й недели терапии в отношении как депрессии, так и тревоги. Однако следует указать, что 11% пациентов в начале терапии одновременно принимали анксиолитические или снотворные средства, что могло способствовать снижению уровня тревоги. К концу курса терапии 62,4% пациентов врачи оценили по шкале CGI-S как "не больных" или пациентов с "пограничными расстройствами". В начале терапии по критериям включения под эти рубрики не подпадал ни один больной. К концу терапии также статистически достоверно снизился процент пациентов, состояние которых оценивалось как "болезнь средней тяжести" или "значительно болен" с 72 до 7,6.

Эффективность и переносимость терапии вальдоксаном по оценкам врачей практически в 90% случаев была "отличной" или "хорошой". Оценка пациентов и по эффективности, и по переносимости терапии практически полностью совпадала с оценкой врачей. Весьма существенно, что 85,5% пациентов выразили желание продолжать курс лечения валь-

доксаном, что отражает высокую приверженность терапии. Именно последний показатель является за- тогом продолжения необходимого для пациентов с депрессией длительного лечения, которое обеспечивает предотвращение рецидивов заболевания.

Сравнительный анализ показателей у пациентов с единичным депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией показал, что при рекуррентной депрессии длительность заболевания и выраженность тревожно-депрессивных расстройств были выше, большему количеству больных понадобилось повышение дозы вальдоксана до 50 мг/сут, при этом процент пациентов, достигающих ремиссии (оценка по шкале общего клинического впечатления врача "не болен"), был меньшим. Эти данные подтверждают тот факт, что обычно пациентам с рекуррентной депрессией требуются большие дозы антидепрессантов и более длительное лечение. Следует подчеркнуть, что степень снижения тревожно-депрессивных расстройств и "отличная" или "хорошая" эффективность и переносимость вальдоксана, по мнению как врача, так и пациента, были одинаковыми в обеих группах.

НЯ были выявлены у 8,08% от числа всех пациентов, включенных в исследование. При этом только 0,79% пациентов выбыли из исследования в связи с НЯ. Среди закончивших исследование НЯ определены у 7,09% больных, они проходили самостоятельно и не требовали коррекции терапии. В исследовании показано, что вальдоксан в дозе от 25 до 50 мг/сут не оказывал отрицательного влияния на жизненно важные показатели и не изменял массу тела.

Результаты исследования "Камертон" как по клинической эффективности, так и по переносимости и безопасности вальдоксана аналогичны данным исследования "Хронос", проведенного психиатрами у пациентов с умеренными и тяжелыми депрессиями непсихотического уровня [3]. Различие касалось лишь несколько большего процента больных, которые выбыли из исследования по причине НЯ, в исследовании "Хронос" — 1,7 относительно 0,79 пациентов в исследовании "Камертон". Возможно, это связано с тем, что в исследовании "Хронос" наблюдалось больше пациентов, которые получали препарат в дозе 50 мг/сут, чем это было в настоящем исследовании (20 и 14,56% больных соответственно).

Таким образом, проведенное исследование показало, что вальдоксан высокоеффективен при депрессии легкой и умеренной степени тяжести, наблюдающейся как в рамках единичного депрессивного эпизода, так и при рекуррентном депрессивном расстройстве. Препарат хорошо переносится, при его приеме отмечается высокая приверженность больных лечению, и он может быть рекомендован для использования как в стационаре, так и в амбулаторной практике при лечении больных в возрасте от 18 до 80 лет с нетяжелой соматической отягощенностью.

Данное исследование имеет ограничение: оно проводилось в 47 различных центрах 412 врачами, на каждого из которых приходилось около четырех пациентов, следовательно, тестирование проводилось разными врачами. Учитывая большую выборку

пациентов, этот фактор несуществен по отношению к результатам исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л., Дюкова Г. М. Депрессия в неврологической практике. — 3-е изд. — М.: МИА, 2007.
2. Дебодина К., Мионоз К., Мокаэр Э. и др. Вальдоксан. Первый мелатонинергический антидепрессант. Открытия, характеристики и развитие. — : Сервье, 2011.
3. Иванов С. В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых форм депрессии непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования "Хронос") // Психиатр. и психофармакотер. — 2009. — № 6. — С. 14—17.
4. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб., 1995.
5. Оганов Р. Г., Ольбинская Л. И., Смулевич А. Б. и др. Депрессия в общесоматической практике: Результаты программы "Компас". — : Изд-во "Серье", 2004.
6. Смулевич А. Б. Депрессия в общемедицинской практике. — М., 2000.
7. Goodwin G. M. Clinical studies on the efficacy of agomelatine on depressive symptoms // CNS Drugs. — 2009. — Vol. 23, Suppl. 2. — P. 35—39.
8. Gorwood Ph. Нормализация циркадианных ритмов: новый путь к успешной терапии депрессии (рефэрят) // Психиатр. и психофармакол. — 2011. — Т. 13, № 5. — С. 37—41.
9. Guilleminault C., Quera Salva M. A. Impact of the melatonergic antidepressant agomelatine on sleep—wake rhythms of depressed patients // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2006. — Vol. 16, Suppl. 4. — P. 317.
10. Hanoun N., Moscaer E., Boyer P. A. et al. Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT2a receptors in the rat brain // Neuropharmacology. — 2004. — Vol. 47. — P. 515—526.
11. Kanner A. M. Depression in Neurological Disorders. Lundbeck inst., 2005 — P. 161.
12. Kasper S., Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action // Wld J. Biol. Psychiatr. — 2009. — Vol. 10, N 2. — P. 117—126.
13. Kennedy S. H., 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. — Vol. 28. — P. 329—333.
14. Lam R. W. Addressing circadian rhythm disturbances in depressed patients // J. Psychopharmacol. — 2008. — Vol. 22, Suppl. 7. — P. 13—18.
15. Lemoine P., Guilleminault C., Alvarez E. Improvement of subjective sleep in Major depressive disorder with a novel antidepressant agomelatine: randomized, double blind comparison with venlafaxine // J. Clin. Psychiatr. — 2007. — Vol. 68, N 11. — P. 1723—1732.
16. Loo H., Hale A., D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2002. — Vol. 17. — P. 239—247.
17. McAllister-Williams R. H., Baldwin D. S., Haddad P. M., Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine // Hum. Psychopharmacol. — 2010. — Vol. 25, N 2. — P. 95—102.
18. Montgomery S. A., Oli J.-P., Kennedy S. H. Antidepressants efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis of three pivotal studies // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2006. — Vol. 16, Suppl. 4. — P. 321.
19. Montgomery S. A., Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2007. — Vol. 22, N 5. — P. 283—291.