

# Опыт клинического применения агомелатина для лечения депрессии у пожилых больных в амбулаторной практике

С.И. ГАВРИЛОВА\*, И.В. КОЛЫХАЛОВ, Е.В. ПОНОМАРЕВА, Н.Д. СЕЛЕЗНЕВА

Отдел гериатрической психиатрии, отделение болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, Москва

## Clinical experience with agomelatine for the treatment of depression in elderly patients in outpatient practice

S.I. GAVRILOVA, I.V. KOLYKHALOV, E.V. PONOMAREVA, N.D. SELEZNEVA

Research Center for Mental Health, Russian Academy of Sciences, Moscow

**Цель исследования.** Изучали терапевтическую эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при легких и умеренно выраженных депрессивных состояниях у амбулаторного контингента пожилых пациентов. **Материал и методы.** Терапию агомелатином получали больные в возрасте от 60 до 75 лет с депрессией легкой и умеренной тяжести (по критериям МКБ-10). Агомелатин назначали в дозах от 25 до 50 мг/сут однократно вечером на протяжении 6 нед. **Результаты.** Было установлено, что терапевтический эффект агомелатина отчетливо проявлялся уже в течение первых 2 нед терапии. Агомелатин обладал сбалансированным спектром действия в отношении как симптомов тревоги, так и депрессии, значимо улучшая показатели качества жизни пациентов. Он не оказывал негативного воздействия на когнитивные функции, а также выраженных серьезных нежелательных эффектов. **Заключение.** Полученные результаты позволяют рекомендовать агомелатин (вальдоксан) для использования в амбулаторной практике при лечении пожилых пациентов с легкими и умеренно выраженными депрессивными расстройствами.

**Ключевые слова:** депрессия позднего возраста, терапия, агомелатин, вальдоксан.

**Objective.** To determine the therapeutic efficacy and safety of agomelatine (valdoxan) in elderly patients with mild and moderate depression during outpatient treatment. **Material and methods.** The 60—79-year-old age group consisted of 20 patients with mild and moderate depressive episode who received agomelatine. Mild and moderate depressive episode was determined according to depressive disorder criteria of ICD-10. The therapeutic dose for agomelatine treatment was 25 or 50 mg/day once daily (in the evening) during 6 weeks. **Results.** Depressive symptoms reduced during the first 2 weeks of therapy with agomelatine. Agomelatine was effective in reducing both anxiety and depressive symptoms as well as significantly improved the health-related quality of the patient's life. Agomelatine did not negatively impact on cognitive function and had not pronounced and serious adverse events. **Conclusion:** Agomelatine can be recommended for use in clinical practice for the treatment of elderly outpatients with mild and moderate depression disorders.

**Key words:** old age depression, therapy, agomelatine, valdoxan.

Депрессивные расстройства — одно из наиболее частых психических заболеваний в пожилом и старческом возрасте. Показатели распространенности депрессии в популяции пожилых лиц колеблются в диапазоне от 18 до 25% [1, 2]. Частота больших депрессий убывает по мере старения, а показатели распространенности так называемых малых (субклинические) депрессий, а также дистимий и депрессивных реакций дезадаптации имеют противоположные тенденции [3]. Особенно часто у пожилых и стариков депрессивные нарушения представляют собой коморбидную патологию по отношению к хроническим соматическим заболеваниям, неврологическим расстройствам (например, при болезни Паркинсона) и при деменциях (чаще всего альцгеймеровского типа или сосудистой).

Депрессии пожилого и старческого возраста развиваются на фоне множественных неблагоприятных факторов, характерных для периодов старения. «Почву» для развития, а нередко и неблагоприятного течения депрессии в позднем возрасте создают, с одной стороны, негативные психологические и ситуационные факторы (потеря социального статуса, ухудшение материального положения, «утраты», сопровождающие старость), а с другой — специфические для старения биологические изменения, метаболические и дисгормональные нарушения, множественные соматические болезни и старческие «недуги», органические церебральные процессы.

В то же время депрессия у пожилого человека может становиться провоцирующим фактором обострения хро-

нических соматических заболеваний, особенно относящихся к факторам так называемого сосудистого риска. Длительность и исход таких депрессий зависит от успешности одновременного лечения обоих заболеваний.

Депрессии позднего возраста часто представляют большие дифференциально-диагностические трудности из-за стертости или атипичности клинических проявлений или их сходства с клиникой начальных форм нейродегенеративных или сосудистых церебральных заболеваний.

Столь же велика сложность лечения депрессии в позднем возрасте. Трудности проведения антидепрессивной терапии в пожилом и особенно старческом возрасте обусловлены возрастными особенностями фармакокинетики лекарственных средств, необходимостью сочетания антидепрессантов со средствами лечения соматической патологии, частотой развития нежелательных эффектов, не позволяющих достичь эффективных терапевтических дозировок антидепрессантов, ограничениями в возможности применения ряда эффективных антидепрессантов из-за их холинолитических эффектов и т.п. Поэтому, несмотря на большой арсенал доступных антидепрессантов, введение в психогериатрическую практику новых более эффективных антидепрессантов с улучшенной переносимостью по-прежнему является весьма актуальной задачей.

Агомелатин (вальдоксан) является агонистом мелатонинергических  $MT_1$ - и  $MT_2$ - и антагонистом 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов серотонина. Во всех опубликованных клинических испытаниях, в том числе крупномасштабных исследованиях III фазы, агомелатин продемонстрировал по меньшей мере равную эффективность по сравнению с другими антидепрессантами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСн). Агомелатин — первый антидепрессант, не имеющий антигистаминных нежелательных эффектов, способный эффективно улучшать ночной сон без седации в дневное время. Во всех клинических исследованиях общий профиль переносимости агомелатина оказался отличным, не было выявлено никаких изменений лабораторных параметров, показателей жизненно важных функций, АД, ЧСС, а также QT-интервала на ЭКГ [4].

Цель работы — изучение терапевтической эффективности и переносимости агомелатина (вальдоксан) при легких и умеренно выраженных депрессивных состояниях у амбулаторного контингента пожилых пациентов.

## Материал и методы

Изучение клинических аспектов применения агомелатина было проведено в группе амбулаторных больных в возрасте от 60 до 75 лет с картиной депрессии. По критериям МКБ-10 она соответствовала депрессии легкой и умеренной тяжести без психотических симптомов, протекающей в рамках единичного депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного или биполярного аффективного расстройства. По шкале CGI ее тяжесть была не менее 4 баллов.

Распределение больных по диагностическим рубрикам МКБ-10: биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод легкой депрессии (F31.3) — 1, легкий депрессивный эпизод (F32.0) — 4, умеренный депрессивный эпизод

(F32.1) — 14, рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной тяжести (F33.1) — 1.

В программу терапии агомелатином не включались больные с наличием суицидального риска, психотических симптомов, резистентностью к терапии другими антидепрессантами, а также с депрессиями, связанными с другими психическими заболеваниями, исключающими основной диагноз аффективного расстройства: шизофрения, шизоаффективное расстройство, органическое поражение ЦНС (эпилепсия, деменция, новообразования, рассеянный склероз), алкоголизмом или наркоманией в анамнезе и тяжелыми или декомпенсированными соматическими или неврологическими заболеваниями, тяжелой почечной недостаточностью. Исключались больные с установленной ранее индивидуальной непереносимостью агомелатина или неудовлетворительным эффектом его применения в анамнезе при назначении препарата в адекватной дозе (не менее 25 мг/сут) и достаточной длительности терапии (не менее 4 нед) или принимавшие ингибиторы МАО в течение 2 нед до начала исследования.

Невыборочная группа пожилых пациентов (20 больных) состояла из 5 мужчин и 15 женщин, состояние которых соответствовало критериям МКБ-10 для депрессивного эпизода умеренной (15 (70%) больных) или легкой (5 (25%) больных) тяжести. Медиана возраста включенных в исследование больных составила 66 [61; 74] лет. Больные лечились агомелатином амбулаторно на протяжении 6 нед, в ходе наблюдения были предусмотрены пять визитов.

Агомелатин назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Всем пациентам препарат назначали в стартовой терапевтической дозе 25 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в 20:00 (независимо от приема пищи). В случае недостаточного эффекта препарата по оценке исследователя через 2 нед терапии доза агомелатина могла быть увеличена до 50 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки в 20:00. 50 мг являлись максимально допустимой суточной дозой.

Для оценки состояния больных, эффективности и безопасности лечения использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HDRS), шкалу оценки ангедонии Снайта—Гамильтона (SHARPS), шкалу общего клинического впечатления (CGI). Показатели по этим шкалам регистрировали до начала лечения и на 7, 14, 28 и 42-й дни терапии. Кроме того, для оценки состояния когнитивных функций пациентов использовали шкалу MMSE, а для оценки качества жизни (КЖ) опросник SF-36. Балл по шкале MMSE и опроснику SF-36 выставляли до начала и после окончания терапии. Оценка нежелательных явлений (НЯ) осуществляли по шкале оценки побочных действий препарата (UKU) до начала лечения, на 7-й и 42-й дни.

Для оценки эффективности агомелатина использовали следующие показатели: 1) выраженность общего терапевтического эффекта по CGI; 2) степень улучшения, т.е. среднее изменение суммы баллов по HDRS в выборке в процессе терапии, выраженное в процентах к первоначальной оценке; 3) срок появления терапевтического эффекта; 4) динамика состояния когнитивных функций в процессе терапии.

С учетом того, что лечение агомелатином проводилось на гериатрическом контингенте больных депрессией, специальное внимание уделяли особенностям сомати-

ческого и неврологического состояния пациентов, данным лабораторных анализов и ЭКГ. Соответствующие обследования выполняли по единой программе до начала и по окончании лечения.

Статистический анализ данных проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6. Для описания выборочного распределения количественных признаков использовали медиану (Me) и верхний (Q<sub>1</sub>) и нижний (Q<sub>3</sub>) квартили (интерквартильный размах). Сравнение групп производили при помощи теста согласованных пар Уилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Все 20 пациентов, включенных в терапевтическую программу, завершили курс лечения. К моменту окончания терапии 7 (35,0%) больных получали 25 мг/сут агомелатина и 13 (65,0%) — 50 мг/сут.

#### Оценка эффективности терапии по шкале CGI

До начала терапии у 25% включенных в исследование больных состояние оценивалось как легкое и у 75% — средней тяжести. Отчетливая положительная динамика состояния была зафиксирована к 28-му дню терапии: у 80% больных наступило улучшение, из них выраженное — у 15 человек. По мере продолжения терапии число больных с выраженным улучшением состояния постепенно увеличивалось (рис. 1).

К моменту завершения курса лечения значимый терапевтический эффект был отмечен у 9 (45%) больных, у 9 (45%) отмечалось минимальное улучшение. Улучшение состояния проявлялось в исчезновении тревоги, улучшении настроения и нормализации сна, при этом больные не отмечали сонливости в дневное время, а наоборот, пациенты, которых до начала лечения беспокоила вялость и заторможенность днем, через 6 нед терапии перестали высказывать подобные жалобы. Только у 1 пациента не было изменения в состоянии, еще у 1 отмечалось минимальное ухудшение с незначительным усилением чувства тоски и нарастанием общей слабости.

#### Оценка эффективности терапии по шкале тревоги и депрессии HDRS

Динамика выраженности депрессивных расстройств при терапии агомелатином характеризовалась быстрым наступлением положительного терапевтического эффекта и дальнейшим постепенным нарастанием тимолептического эффекта у подавляющего большинства больных. Динамика снижения среднего группового показателя по шкале HDRS свидетельствует о значительной редукции

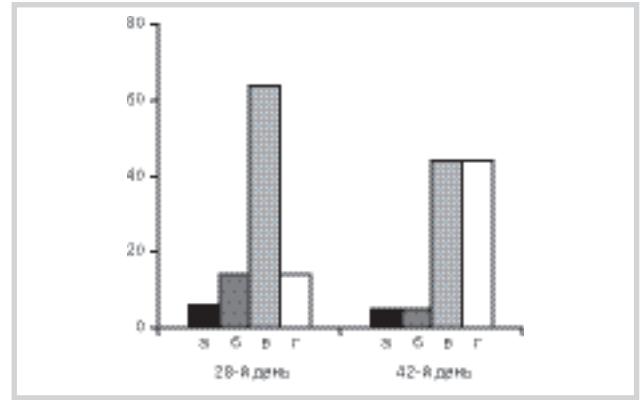


Рис. 1. Эффективность терапии по шкале CGI.

По оси абсцисс — дни терапии; по оси ординат — число больных (в %). Здесь и на рис. 2 и 3: а — небольшое ухудшение; б — без изменений; в — небольшое улучшение; г — выраженное улучшение.

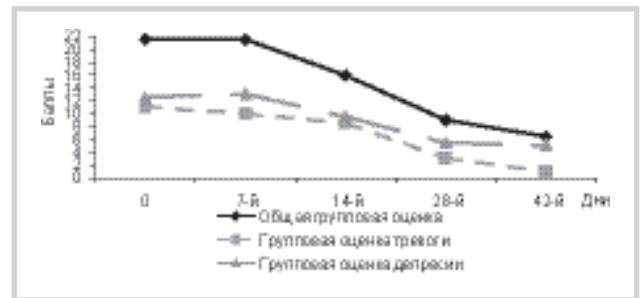


Рис. 2. Динамика средних групповых показателей в баллах (ось ординат) по шкале HDRS.

тревоги и депрессивных симптомов в процессе лечения агомелатином.

Степень улучшения средней групповой оценки по шкале HDRS к моменту завершения терапии составила 69,8% от исходного уровня. Выраженный терапевтический эффект, т.е. снижение показателей более чем на 50%, был выявлен через 4 нед терапии и достиг максимальных значений к окончанию курса лечения (рис. 2). Как видно из табл. 1, значимое уменьшение тяжести депрессивных симптомов и тревоги начиналось уже со 2-й недели терапии.

Анализ динамики симптомов тревоги показал, что начиная со 2-й недели приема агомелатина отмечались значимые позитивные сдвиги в состоянии больных (см. табл. 1, см. рис. 2). К моменту завершения терапии суммарная оценка выраженности тревоги значимо улучшилась на 91%. В наибольшей степени, более 70% по сравнению с оценками до начала терапии, улучшение касалось таких

Таблица 1. Динамика показателей по шкале HDRS

Показатель, баллы	День терапии				
	до лечения	7-й	14-й	28-й	42-й
Общая групповая оценка, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	21,5 [18; 25]	21,5 [17; 26] $p=0,575403$	16 [12; 22] $p=0,003336$	9 [5; 12,5] $p=0,000339$	6,5 [2,5; 9,5] $p=0,000120$
Тревога, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	11 [8; 13]	10 [6; 13] $p=0,090970$	8,5 [4; 11] $p=0,007599$	3 [1; 6] $p=0,00015$	1 [1; 2,5] $p=0,000112$
Депрессия, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12,5 [10; 14]	13 [10; 14,5] $p=0,138012$	9,5 [5; 13] $p=0,011008$	5,5 [3; 9] $p=0,000780$	5 [2; 8] $p=0,000593$

Таблица 2. Динамика КЖ пожилых пациентов с депрессией при терапии агомелатином по SF-36

Шкала	До лечения	42-й день	p
	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
Физическое функционирование (PF)	65 [60; 82,5]	90 [75; 95]	0,000029
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием, (RP)	0 [0; 6]	25 [13; 25]	0,000982
Интенсивность боли (BP)	84 [71; 100]	100 [84; 100]	0,015400
Общее состояние здоровья (GH)	45 [32,5; 49,5]	67 [61; 77]	0,000327
Жизненная активность (VT)	32,5 [17,5; 42,5]	67,5 [57,5; 77,5]	0,000327
Социальное функционирование (SF)	50 [44; 69]	75 [56,5; 88]	0,001270
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	0 [0; 33]	100 [16,5; 100]	0,001474
Психическое здоровье (MH)	33 [26; 40]	72 [52; 78]	0,000108
Физический компонент здоровья	45 [41,5; 54]	66,5 [60; 70]	0,000140
Психологический компонент здоровья	35,5 [27; 46]	76 [55; 80,5]	0,000140

симптомов, как ощущение беспокойства, внутреннего напряжения или дрожи, страха или ожидания каких-то неприятностей и чувство паники. Также у больных исчезло ощущение неуверенности и тревожные мысли, появилась возможность расслабиться. К моменту окончания терапии редукция таких симптомов была значимой и составила примерно 65% по отношению к исходной оценке.

Уменьшение выраженности депрессивных симптомов также отчетливо проявлялось со 2-й недели терапии (см. табл. 2, см. рис. 2). К моменту окончания лечения значимая редукция депрессивных симптомов составила 60% по сравнению с оценкой до начала исследования. После завершения терапии пациенты отмечали, что стали следить за своей внешностью, появилось чувство удовлетворения от проделанной работы, они стали получать удовольствие от прочитанной книги или просмотренного фильма, прошли заторможенность, медлительность. Все эти симптомы значимо улучшились на 50–62% по сравнению с оценкой до начала лечения.

#### Эффективность терапии по шкале оценки ангедонии SHAPS

Редукция медианы суммарного показателя по шкале ангедонии SHAPS, характеризующего выраженность ангедонии, достигла статистически значимого показателя уже к 14-му дню терапии, а выраженность ангедонии уменьшилась на 43,8%. Достигнутое значимое улучшение продолжало нарастать вплоть до окончания исследования, и к 42-му дню проявления ангедонии редуцировалось на 87,5% (рис. 3).

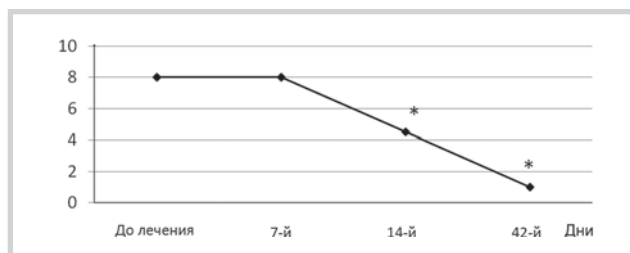


Рис. 3. Динамика выраженности ангедонии по шкале SHAPS в баллах (ось ординат) у пожилых больных с депрессией в разные дни терапии (ось абсцисс) агомелатином.

\* — различия значимы,  $p < 0,001$ .

#### Оценка когнитивного функционирования

Одной из задач работы было изучение возможного воздействия агомелатина на когнитивные функции пациентов. С этой целью проводили тестирование больных до начала и по окончании лечения с использованием шкалы MMSE. За период лечения изменения этого показателя отмечено не было. Возможно, это связано с тем, что пролеченные пациенты не имели сколько-нибудь выраженных когнитивных нарушений (медиана суммы баллов по шкале MMSE до начала терапии — 30 [28,5; 30], после окончания исследования — 30 [29,5; 30]). Таким образом, лечение агомелатином не сопряжено с негативным воздействием на когнитивное функционирование пожилых пациентов.

#### Оценка КЖ по опроснику SF-36

SF-36 Health Status Survey (SF-36) относится к неспецифическим опросникам для оценки КЖ, тем не менее он широко распространен в США и странах Европы [5]. Перевод на русский язык и апробация методики были проведены в Институте клинико-фармакологических исследований [6].

Опросник состоит из 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал, позволяющих оценить физическое функционирование, рольную деятельность, телесную боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, где 100 баллов соответствуют полному здоровью и более высокому уровню КЖ. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

До начала терапии все показатели КЖ по опроснику SF-36 были снижены. В наибольшей степени это относилось к рольному функционированию, обусловленному физическим и эмоциональным состоянием, жизненной активности и психическому здоровью.

К окончанию терапии КЖ пациентов значимо улучшилось по параметрам как физического, так и психического компонентов здоровья (см. табл. 2). У больных значимо возросла физическая, социальная и жизненная активность, улучшились повседневное функционирование и эмоциональное состояние, а также психическое и общее состояние здоровья (см. табл. 2, рис. 4).

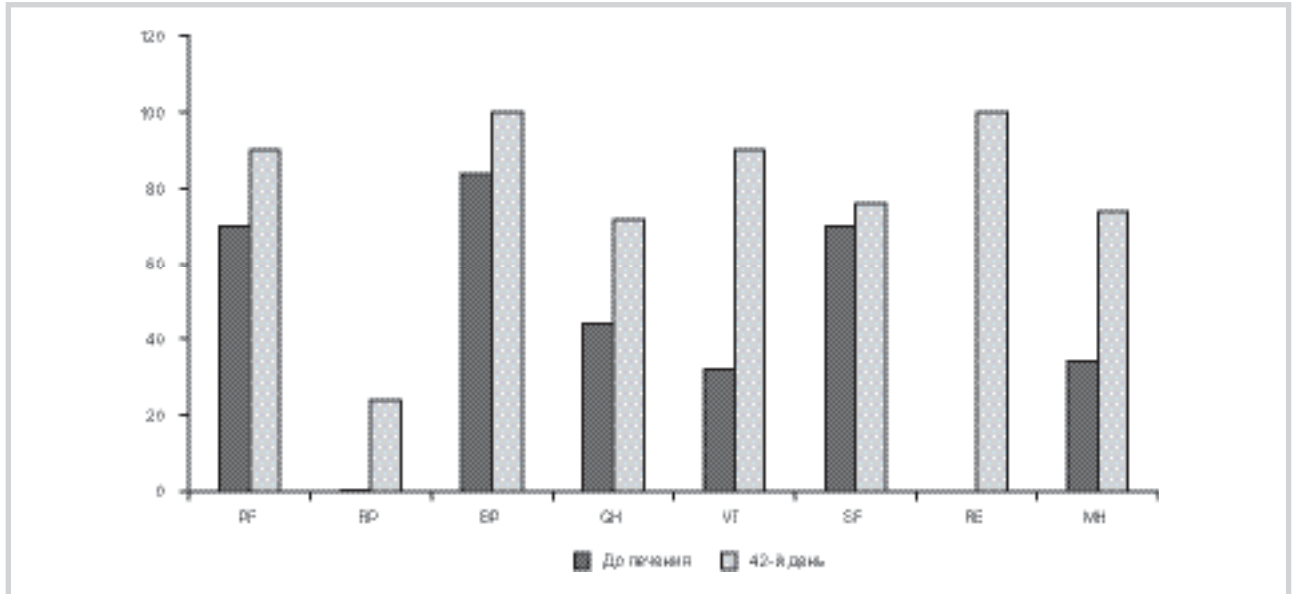


Рис. 4. Динамика КЖ пожилых пациентов с депрессией в баллах (ось ординат) при терапии агомелатином (опросник SF-36) по отдельным шкалам (ось абсцисс).

Расшифровка сокращений шкал — см. табл. 2

### НЯ

НЯ регистрировались по шкале UKU. Серьезных НЯ при приеме агомелатина не наблюдалось. Выраженность большинства симптомов, определявшихся по шкале UKU, к моменту окончания терапии уменьшилась или они полностью редуцировались. Было отмечено только увеличение продолжительности сна (на 2 ч и более) у 7 пациентов.

### Обсуждение

Адекватная терапия депрессии существенно улучшает как состояние, так и КЖ пожилого пациента. При лечении депрессии в пожилом возрасте желательно применение антидепрессанта с наименьшим спектром побочных явлений и минимальным негативным влиянием на когнитивные функции. Различные клинические исследования свидетельствуют, что при лечении депрессии в пожилом и старческом возрасте хорошо себя зарекомендовали антидепрессанты последних поколений: СИОЗС, СИОЗСиН. Проведенные нами ранее исследования [7, 8] являются первым российским опытом применения эсциталопрама и миртазапина для лечения депрессивных расстройств умеренной и легкой степени выраженности у пожилых больных в амбулаторных условиях. Была показана несомненная эффективность этих антидепрессантов при лечении непсихотических форм депрессивных расстройств в позднем возрасте. Удобство применения, отсутствие необходимости в титровании дозы, однократный в течение суток прием внутрь наряду с высокой эффективностью и незначительными НЯ отвечают требованиям к антидепрессивной терапии для пожилых пациентов.

Агомелатин обладает сбалансированным спектром действия, оказывая терапевтическое влияние на различные депрессивные расстройства: собственно депрессивное настроение, тревожные проявления и ажитацию,

заторможенность и усталость, а также положительно воздействует на нарушение цикла сон—бодрствование, относящееся к наиболее типичным проявлениям депрессивных расстройств у пожилых пациентов. Следует отметить, что по данным всех опубликованных на сегодняшний день клинических испытаний, агомелатин продемонстрировал статистически сопоставимый антидепрессивный эффект с СИОЗС [9—11], но при этом у него установлен лучший профиль безопасности и переносимости. При сопоставлении с антидепрессантами со свойствами антагонистов 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов, таких как миансерин и миртазапин, улучшающих сон, но порой вызывающих вялость и сонливость в дневное время, агомелатин, напротив, не только не вызывал дневную сонливость, но даже редуцировал эти симптомы, что было подтверждено в нашей работе, а также в сравнительном исследовании P. Lemoine и соавт. [12].

На основании 6-недельного опыта применения агомелатина при лечении депрессии у пожилых больных в амбулаторных условиях можно сделать следующие выводы.

1. Установлена высокая антидепрессивная активность агомелатина при лечении легких и умеренно выраженных депрессивных расстройств у пожилых пациентов в амбулаторной практике по шкалам CGI, HDRS и SHARPS.

2. Терапевтический эффект агомелатина в отношении основных аффективных симптомов отчетливо проявляется уже на самом раннем этапе лечения — в течение первых 2 нед терапии. В последующем симптомы депрессии продолжают редуцироваться вплоть до окончания лечения.

3. Установлено, что агомелатин обладает сбалансированным спектром действия в отношении симптомов как тревоги, так и депрессии.

4. В процессе лечения агомелатином значимо улучшаются показатели КЖ по параметрам как физического, так и психологического компонентов здоровья.

5. Агомелатин не обладает негативным воздействием на когнитивные функции. Не отмечено выраженных и серьезных нежелательных эффектов.

Быстрота наступления сбалансированного терапевтического эффекта с последующим нарастанием на про-

тяжении всего курса лечения, а также хорошая переносимость агомелатина (вальдоксан), позволяют эффективно использовать этот препарат в амбулаторной практике для лечения пожилых пациентов с легкими и умеренно выраженными депрессивными расстройствами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование). Вестник РАМН 2002; 9: 15–20.
2. Sheehan B., Karim S., Burns A. Mood disorders. In: Old age psychiatry. Oxford University Press 2009; 95–124.
3. Blazer D.G. Depression in late life: review and commentary. J Gerontol A Biol Med Sci 2003; 58: 249–265.
4. Eser D., Baghai T.C., Möller H.J. Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. Core Evid 2010; 15: 4: 171–179.
5. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and mental health summary scales: A user's manual. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass 1994.
6. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Петрова Н.Н., Варшавский С.Ю., Перепеч Н.Б. Исследования качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2000; 4: 19–23.
7. Михайлова Н.М., Кольхалов И.В., Калын Я.Б., Жариков Г.А. Опыты применения ремерона в геронтопсихиатрии. Психиатр и психофармакотер 2001; 2: 57–61.
8. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Кольхалов И.В., Михайлова Н.М., Калын Я.Б., Пономарева Е.В. Опыт клинического применения ципралакса в амбулаторной геронтопсихиатрической практике. Психиатр и психофармакотер 2007; 6: 20–25.
9. Hale S., Corral R.M., Mencacci C., Ruiz J.S., Albarrañ Severo C., Gentil V. et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. Int Clin Psychopharmacol 2010; 25: 305–314.
10. Kasper S., Hajak G., Wulff K., Hoogendijk W.I., Montejo A.L., Smeraldi E. et al. 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 2010; 71: 109–120.
11. Quera-Salva M.A., Hajak G., Philip P., Montplaisir J., Keuffer-Le Gall S., Laredo J., Guilleminault C. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. Int Clin Psychopharmacol 2011; 26: 5: 252–262.
12. Lemoine P., Guilleminault C., Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. J Clin Psychiatry 2007; 68: 1723–1732.