

Опыт применения вальдоксана (агомелатин) в геронтопсихиатрическом стационаре для лечения пожилых больных с депрессией

Я.Б. КАЛЫН*, Т.П. САФАРОВА, О.Б. ЯКОВЛЕВА, В.С. ШЕШЕНИН, В.В. КОРНИЛОВ, Е.С. ШИПИЛОВА, С.И. ГАВРИЛОВА

Отдел гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Experience of the antidepressive therapy with valdoxan (agomelatine) in a psychogeriatric unit of the psychiatric hospital

YA.B. KALYN, T.P. SAFAROVA, O.B. YAKOVLEVA, V.S. SHESHENIN, V.V. KORNILOV, E.S. SHIPILOVA, S.I. GAVRILOVA

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Цель исследования — оценка терапевтической эффективности, переносимости и безопасности вальдоксана (агомелатин) при лечении депрессии у пожилых пациентов психиатрического стационара. **Материал и методы.** В исследование включили 20 больных в возрасте 60 лет и старше с депрессией разной степени выраженности. Больные получали в течение 42 дней антидепрессивную терапию вальдоксаном в стандартных дозах 25—50 мг в сутки. **Результаты.** Вальдоксан показал хороший профиль сбалансированного (в отношении показателей депрессии, тревоги и ангедонии) терапевтического ответа и переносимости у больных геронтологического стационара с депрессией легкой и умеренной выраженности. Применение вальдоксана позволило добиться значимой редукции депрессивных расстройств и тревоги уже на раннем этапе лечения, а показателей выраженности ангедонии — к 14-му дню терапии и значимого улучшения когнитивного функционирования больных к окончанию курса лечения. **Заключение.** Полученные результаты позволяют рекомендовать применение вальдоксана в геронтопсихиатрическом стационаре.

Ключевые слова: депрессия, пожилой возраст, вальдоксан (агомелатин), геронтопсихиатрический стационар.

Objective — to assess therapeutic efficacy, tolerability and safety of valdoxan (agomelatine) in the treatment of depression in elderly inpatients of the psychiatric hospital. **Material and methods.** The study included 20 patients, aged 60 years and older, with depression of varying severity. Patients received valdoxan in standard doses 25—50 mg/day during 42 days. **Results.** Valdoxan showed a good balanced profile (in terms of indicators of depression, anxiety and anhedonia) of therapeutic response and tolerability in inpatients with mild to moderate depression. The use of valdoxan led to a significant reduction of depressive disorders and anxiety already in the early period of treatment. The severity of anhedonia decreased to the 14th day of treatment. A significant improvement in cognitive functioning of patients was noted to the end of treatment. **Conclusion.** Valdoxan can be recommended for treatment of mild and moderate depression in inpatients of psychiatric hospitals.

Keywords: depression, elderly, valdoxan (agomelatine), psychogeriatric clinic.

Актуальность исследования депрессий позднего возраста в первую очередь обусловлена высокой частотой этой патологии в старших возрастных группах населения. По данным разных авторов [1—3], страдают депрессией от 10 до 25% лиц пожилого возраста, при этом часто депрессия у пожилых людей не распознается врачами, что приводит к затягиванию и хронификации заболевания [1, 3, 4].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что показатели распространенности депрессивных расстройств среди лиц старших возрастных групп почти в 2 раза превышают соответствующие оценки для популяции более молодого возраста. Депрессия повышает риск

госпитализации пожилых людей, ведет к увеличению продолжительности их пребывания в стационаре при соматических заболеваниях, вызывает ухудшение терапевтического ответа на лекарственные препараты, является одной из наиболее важных причин суицидов и повышает риск развития деменции. По прогнозу экспертов ВОЗ, к 2020 г. депрессия станет ведущим заболеванием по затратам на помощь больным в старших возрастных группах населения. Если принять во внимание, что в позднем возрасте существует повышенный риск возникновения нежелательных побочных явлений и осложнений психофармакотерапии, связанный с возрастными особенностями процессов биотрансформации и элиминации лекарственных

препаратов, а также отягощенность пожилых пациентов коморбидными соматическими и неврологическими заболеваниями, требующими постоянного лечения, то это делает понятным, почему терапия депрессий позднего возраста является особенно сложной проблемой современной психиатрии. В связи с этим высокую актуальность приобретает повышение эффективности и безопасности психофармакотерапии при лечении больных пожилого и старческого возраста с депрессивными расстройствами.

В последние годы было установлено, что патогенетические механизмы депрессии связаны не только с нарушениями моноаминергической синаптической передачи и дисфункцией нейроэндокринных систем, но и с нарушениями циркадианной системы, характеризующимися дезорганизацией эндогенных (внутренних) ритмов организма [5]. К настоящему времени одной из концепций патогенеза депрессивных расстройств является хронобиологическая, основывающаяся на том, что депрессивные состояния нередко сопровождаются десинхронизацией биологических ритмов, прежде всего циркадианных (циркадных), соответствующих суточным колебаниям, т.е. 24-часовому периоду.

Нарушения циркадианных ритмов могут изменять целый ряд биологических процессов, таких как цикл сон—бодрствование, высвобождение гормонов, температура тела (уплощение суточных колебаний температуры) и других важных физических функций. Изучение при депрессиях патофизиологических показателей, отражающих нарушения циркадианного ритма сон—бодрствования, показало наличие целого ряда биохимических отклонений. Среди них — снижение ночной концентрации мелатонина в плазме крови, нарушение периодичности колебаний концентраций пролактина, кортизола, тиреостимулирующего гормона и др. [6].

В рамках хронобиологической концепции депрессии большое место отводится нарушениям сна. Раннее выявление и лечение нарушений сна некоторые исследователи рассматривают как способ профилактики рекуррентной депрессии [7], а также предикции рецидива заболевания [8]. Подтверждением этого служат данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о том, что более чем у 80% взрослых, страдающих депрессией, присутствуют нарушения сна [9]. У пожилых людей бессонница является наиболее распространенной жалобой [10], и частота ее возрастает с увеличением возраста [11].

Некоторые авторы [12] нарушения циркадианных ритмов и депрессивные расстройства рассматривают как два взаимосвязанных изменения, характерные для пожилого возраста. Восстановление циркадианных ритмов приводит к нормализации структуры сна: у больных с депрессией увеличивается длительность фазы медленного сна без изменения его общей продолжительности и количества фаз быстрого сна, изменяется выраженность депрессивной симптоматики в течение суток, что приводит к нивелированию аффективного расстройства [13]. В связи с этим новые антидепрессанты, эффективные в отношении инсомнии и не вызывающие сонливости в дневное время, могут представлять собой средство для лечения депрессии позднего возраста. К таким антидепрессантам относится вальдоксан [14]. Первый опыт применения этого препарата в лечении депрессивных расстройств в амбулаторной геронтопсихиатрической практике оказался весьма позитивным [15].

Вальдоксан является агонистом МТ1- и МТ2-мелатониновых и антагонистом 5-НТ2С-серотониновых рецепторов [16]. При этом вальдоксан не обнаруживает значимого сродства к гистаминергическим, бета- и альфа-адренергическим, холинергическим, бензодиазепиновым и дофаминергическим рецепторам, не действует на захват моноаминов. Восстановление синхронизации циркадианных ритмов при приеме вальдоксана осуществляется посредством стимуляции рецепторов мелатонина, гормона, который выполняет основную роль в синхронизации циркадных ритмов организма, в том числе и цикла сон—бодрствование. По данным V. Audinot и соавт. [16], препарат не оказывает отрицательного влияния на память и внимание и не имеет поведенческой токсичности. Использование вальдоксана не оказывает воздействия на артериальное давление и частоту сердечных сокращений, не вызывает синдромов привыкания и отмены (даже при резкой отмене).

Цель настоящего исследования — оценка терапевтической эффективности, переносимости и безопасности вальдоксана при лечении депрессий у пожилых пациентов психиатрического стационара.

Материал и методы

В исследование включали больных в возрасте 60 лет и старше с депрессией разной степени выраженности, лечившихся в геронтопсихиатрической клинике Научного центра психического здоровья.

Больным был назначен вальдоксан в стандартных дозах 25—50 мг в сутки в течение 42 дней. Вальдоксан (вальдоксан) назначался в соответствии с инструкцией 1 раз в сутки в одно и то же время (вечером) в дозе 25 мг (1 таблетка) в первые 2 нед терапии. При необходимости суточная доза увеличивалась до максимальной — 50 мг 1 раз (вечером).

В исследование были включены 20 больных, 6 (30%) мужчин и 14 (70%) женщин в возрасте от 60 до 79 лет (средний — 69,9±6,06 года) (табл. 1).

У всех больных был диагностирован большой депрессивный эпизод (ДЭ) в соответствии с классификацией DSM-IV-TR или МКБ-10, в том числе у 2 больных — однократный ДЭ, у 13 — депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и у 5 — в рам-

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика группы больных, пролеченных вальдоксаном

Показатель	абс.	%
Число больных	20	100
Распределение по полу		
мужчины	6	30
женщины	14	70
Возраст (M±sd), годы	69,9±6,06	—
Диагноз		
однократный ДЭ	2	10
РДР	13	65
БАР	5	25
Тяжесть депрессии по МКБ-10		
легкая	6	30
средняя	13	65
тяжелая	1	5

ках биполярного аффективного расстройства (БАР). У больных в анамнезе отсутствовали другие психические расстройства и первичные органические заболевания.

По критериям МКБ-10 у 6 (30%) больных депрессия соответствовала легкому ДЭ, у 13 (65%) больных — ДЭ средней тяжести, у 1 (5%) — тяжелому ДЭ (см. табл. 1).

Все пациенты прошли полное клиническое обследование (психопатологическое, психометрическое, терапевтическое и неврологическое).

Для оценки терапевтической эффективности лечения использовали стандартизованные оценочные шкалы: госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), шкалу оценки ангедонии Снайта—Гамильтона (SHAPS) и шкалу общего клинического впечатления (CGI). Оценка состояния больных по этим шкалам производилась до начала лечения (0-й день), на 7, 14, 28 и 42-й дни терапии. Для оценки качества жизни больных применялся специальный опросник SF-36. Для оценки когнитивного функционирования использовали краткую шкалу оценки когнитивного статуса (MMSE). Оценка по этим опросникам производилась перед началом и после окончания лечения (на 42-й день терапии).

Эффективность терапии определяли по степени редукции средних по группе больных показателей по шкалам SHAPS, HADS, CGI-S и CGI-I на 7, 14, 28 и 42-й дни лечения по отношению к исходной оценке (в %).

Нежелательные эффекты терапии оценивались с помощью шкалы для оценки побочного действия препаратов UKU перед началом, на 7-й и 42-й дни лечения.

Шкала HADS состоит из 14 пунктов и имеет 2 подшкалы (для оценки уровней тревоги и депрессии). При оценке тяжести тревоги и депрессии учитывался суммарный показатель по каждой подшкале. Сумма баллов от 0 до 7 соответствует норме, 8—10 баллов — субклиническому уровню, 11 баллов и выше — клинически выраженным тревоге и депрессии.

По шкале CGI использовалась градуированная оценка тяжести состояния (подшкала CGI-S), где 1 балл соответствовал тому, что пациент не болен, 2 балла — пограничному состоянию (субклинический уровень), 3 балла — легкой степени, 4 балла — средней степени, 5 баллов — умеренно-тяжелому состоянию, 6 баллов — тяжелому состоянию, 7 баллов — чрезвычайно тяжелому состоянию. Подшкала CGI-I оценивала динамику состояния в процессе терапии по сравнению с его начальным уровнем: 1 балл соответствовал выраженному, 2 балла — умеренному и 3 балла — минимальному улучшению; 4 балла соответствовали отсутствию изменений, 5 баллов — минимальному ухудшению, 6 баллов — ухудшению и 7 баллов — выраженному ухудшению.

Опросник SF-36 используется для оценки качества жизни больных. Он состоит из 36 пунктов, которые сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизненная способность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Результаты оцениваются в баллах по каждой из 8 шкал, которые составлены таким образом, что более высокая оценка указывает на лучший уровень качества жизни. Количественно оцениваются следующие показатели: 1. Физическое функционирование (PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по

лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья. 2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) — влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работа, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента. 3. Интенсивность боли (BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента. 4. Общее состояние здоровья (GH) — оценка больным своего состояния здоровья. 5. Жизненная активность (VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности. 6. Социальное функционирование (SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность больных. Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния. 7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния. 8. Психическое здоровье (MH) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие оценки свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии. Все шкалы группируются в два показателя: «физический компонент здоровья» (Physical health — PH) и «психологический компонент здоровья» (Mental Health — MH).

Уровень когнитивной деятельности оценивали по шкале MMSE, в соответствии с которой норме соответствует суммарная оценка 28 баллов и выше, оценка от 25 до 27 баллов указывает на легкое когнитивное расстройство, 24 балла и ниже — на когнитивный дефицит в степени деменции.

В начале терапии тревожный компонент депрессии по HADS составлял в среднем по группе $13,0 \pm 4,13$ балла, депрессивный компонент — $13,58 \pm 3,44$ балла, средняя суммарная оценка тревоги и депрессии была $26,05 \pm 6,29$ балла, а средняя оценка уровня ангедонии (по шкале SHAPS) составляла $8,8 \pm 3,12$ балла. Уровень когнитивной деятельности большинства больных соответствовал возрастной норме со среднегрупповым показателем по шкале MMSE $26,76 \pm 2,30$ балла (табл. 2).

В исследуемой группе установлена высокая отягощенность пациентов сопутствующей хронической соматической патологией. Общее число хронических соматических заболеваний составило в среднем $3,85 \pm 1,42$ на одного больного. Наиболее часто в изученной когорте больных диагностировались цереброваскулярная (90%) и кардиоваскулярная (50%) патология, а также сахарный диабет (25%).

Таблица 2. Динамика средних групповых показателей (в баллах) по оценочным шкалам в процессе терапии вальдоксаном

Шкала	День терапии				
	0-й (n=20)	7-й (n=20)	14-й (n=20)	28-й (n=18)	42-й (n=18)
Показатель тревоги по шкале HADS					
абсолютный	13,0±4,13	10,17±3,02 (p=0,001042)	7,41±2,85 (p=0,000438)	6,70±2,84 (p=0,000293)	4,41±2,64 (p=0,000293)
% улучшения		18,50±18,36	40,18±22,02	47,42±17,16	66,08±13,92
Показатель депрессии по шкале HADS					
абсолютный	13,58±3,44	12,23±2,96 (p=0,009633)	9,41±3,44 (p=0,002093)	7,88±4,27 (p=0,000921)	5,58±3,53 (p=0,000655)
% улучшения		8,99±11,52	29,05±25,58	42,46±33,30	58,91±29,38
Суммарная оценка тревоги и депрессии по шкале HADS					
абсолютная	26,05±6,29	22,52±5,31 (p=0,000982)	16,88±5,51 (p=0,000385)	14,58±6,74 (p=0,000655)	10,00±5,73 (p=0,000438)
% улучшения		13,14±8,41	34,46±18,79	43,56±25,38	58,91±23,10
Показатель ангедонии по шкале SHAPS					
абсолютный	8,8±3,12	7,8±3,38 (p=0,105046)	6,1±3,56 (p=0,005062)	3,9±2,8 (p=0,005062)	2,61±2,40 (p=0,00046)
% улучшения		12,56±18,52	31,57±32,06	52,11±33,56	69,29±23,45
Показатель по шкале MMSE					
абсолютный	26,76±3,30	—	—	—	28,17±2,0
% улучшения					5,27±7,44

Статистический анализ результатов проводили с применением программы Statistica 6.0 for Windows с использованием непараметрических методов (парный критерий Вилкоксона). Для описания количественных признаков использовали средние значения и стандартные отклонения. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Полностью курс терапии вальдоксаном завершили 18 из 20 больных; 2 больных были досрочно исключены из терапевтической программы: в одном случае на 14-й день терапии из-за ухудшения психического состояния пациента (усиление симптомов депрессии с присоединением ипохондрического бреда), в другом случае — также на 14-й день терапии в связи с развитием нежелательного явления.

Большинство больных (14 человек — 78%) с 3-й недели терапии получали вальдоксан в дозе 50 мг в сутки, а 4 (22%) больных продолжали лечение в начальной дозе 25 мг в сутки.

Достоверная редукция суммарных показателей тревоги и депрессии по шкале HADS отмечалась уже через 1 нед терапии (см. табл. 2). К этому времени средний суммарный балл по шкале снизился с 26,05 до 22,52 ($p < 0,01$), средняя степень улучшения составила 13,14%. К 14-му дню терапии средний суммарный балл продолжал снижаться и составил 16,88 ($p = 0,0006$), средняя степень улучшения — 34,46%. На 28-й день терапии этот показатель был равен 14,58 балла, средняя степень улучшения — 43,46%. К окончанию терапевтического курса (на 42-й день терапии) средний суммарный балл по шкале HADS снизился до 10,0, а средняя степень улучшения по группе достигла 61,61% (см. табл. 2, рис. 1).

Уровень тревожных расстройств, оцениваемый по шкале HADS, в начале терапии был равен 13,0 балла и достоверно снижался на протяжении терапевтического курса вальдоксаном: через 1 нед уровень тревоги был равен 10,17 балла, к 14-му дню терапии — 7,41, к 28-му — 6,70, а к моменту окончания терапии уменьшился до 4,41 балла (см. табл. 2, рис. 1).

Уровень депрессии по шкале HADS перед началом лечения был равен 13,58 балла, он прогрессивно снижался с каждым последующим визитом: к 7-му дню терапии — до 12,23 балла, к 14-му — до 9,41, к 28-му — до 7,88 и к 42-му дню — до 5,58. В целом по группе депрессивный компонент редуцировался на 58,91% по сравнению с исходным уровнем. Как и следовало ожидать, динамика редукции тревожного компонента депрессии несколько опережала редукцию собственно депрессивных расстройств. Эти различия нивелировались к окончанию 1-го месяца терапии (см. табл. 2, рис. 1).

Ангедония считается одним из ведущих проявлений депрессии и нередко рассматривается как ее потенциальный конституциональный маркер. Под ангедонией понимают недовольство неполнотой психических функций, невозможность самовыражения, горечь существования, лишающую больного возможности получать удовольствие и положительные эмоции. Следовательно, эффективное терапевтическое воздействие антидепрессанта на проявления ангедонии можно рассматривать как важную составляющую успешности терапии депрессии. В процессе терапии вальдоксаном положительная динамика в виде редукции ангедонии отмечалась уже на ранних этапах лечения с последующим нарастанием положительного эффекта. По шкале оценки ангедонии SHAPS статистически значимая редукция проявлений ангедонии отмечалась уже через 2 нед лечения. К этому времени ангедония реду-

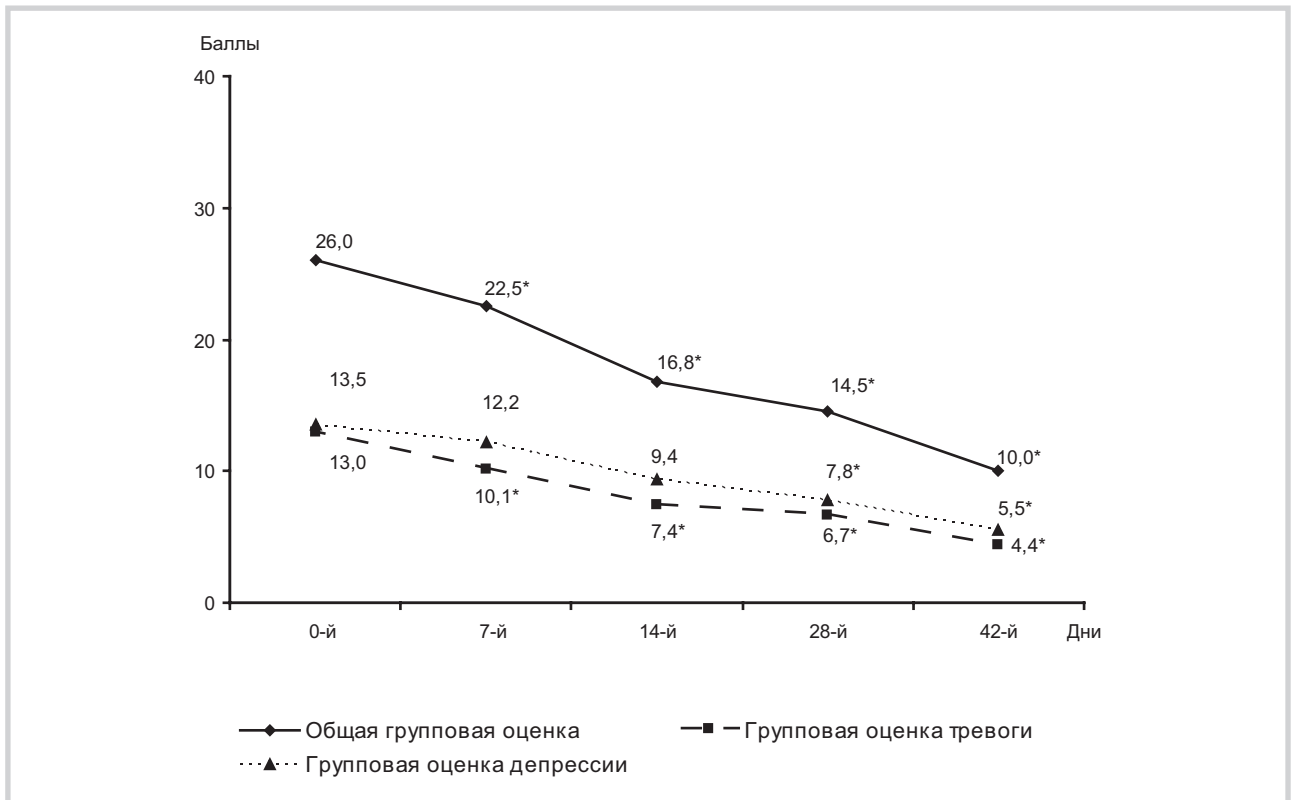


Рис. 1. Динамика среднегрупповых суммарных показателей (в баллах) по шкале HADS в процессе терапии вальдоксаном у пожилых больных с депрессией.

Здесь и на рис. 2: различия по сравнению с исходным уровнем: * — $p < 0,01$ (парный критерий Вилкоксона).

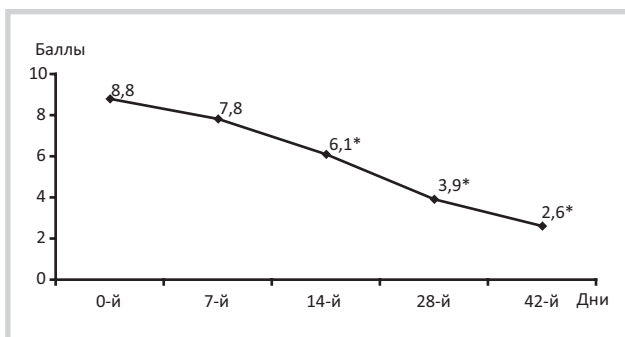


Рис. 2. Динамика среднегруппового суммарного показателя ангедонии (в баллах) по шкале SHAPS в процессе терапии вальдоксаном у пожилых больных с депрессией.

пировалась на 31,57% и в дальнейшем продолжала уменьшаться: к 28-му дню — на 52,11% и к окончанию терапии — на 69,29% (см. табл. 2, рис. 2).

После завершения терапии вальдоксаном улучшилось и качество жизни больных. Анализ динамики показателей качества жизни, проводимый с помощью опросника SF-36, показал улучшение всех оцениваемых параметров по сравнению с исходным уровнем. Значимо улучшились показатели как физического, так и психологического компонентов здоровья (табл. 3). В наибольшей степени улучшения касались таких показателей, как жизненная и социальная активность и психическое здоровье (рис. 3).

Одной из особенностей депрессий в пожилом и старческом возрасте является частое наличие когнитивных расстройств различной степени выраженности. Поэтому выбор препарата, не оказывающего негативного влияния на когнитивное функционирование, представляет одну из важнейших задач гериатрической психофармакотерапии. Изучение влияния вальдоксана на когнитивное функционирование больных, проводимое с использованием теста MMSE, показало не только отсутствие ухудшения, но и некоторое улучшение этого показателя после окончания курсовой терапии. Средний исходный среднегрупповой показатель по шкале MMSE повысился к окончанию лечения с $26,76 \pm 3,30$ до $28,17 \pm 2,0$ балла, т.е. улучшился на 5,27% (см. табл. 2). Такой эффект препарата, вероятно, связан с редукцией тревожного компонента и нарушениями концентрации внимания, сопряженных с депрессией.

При оценке эффективности терапии вальдоксаном по шкале CGI была отмечена быстрая положительная динамика. Уже к 14-му дню терапии улучшение разной степени выраженности отмечалось у 55% больных, у 35% состояние оставалось без существенной динамики и у 2 (10%) больных состояние ухудшилось (табл. 4). На 28-й день терапии улучшение психического состояния по шкале CGI отмечалось у 88,9% больных, а к окончанию терапии — уже у 94,5% (рис. 4). В целом результаты проведенного анализа переносимости терапии вальдоксаном показали хорошую переносимость терапии. Нежелательные явления, которые имели место у 2 больных, были легкими или умеренными. У 1 больной на 14-й день терапии наблюда-

Таблица 3. Динамика среднегрупповых показателей качества жизни по опроснику SF-36 у больных при терапии вальдоксаном

Показатель	День терапии		% улучшения	p
	0-й	42-й		
Физическое функционирование (PF)	53,41±19,66	71,64±21,96	23,76±19,79	0,007686
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	0	54,5±17,67	91,11±26,62	0,004427
Интенсивность боли (BP)	71,05±29,63	86,35±23,98	21,23±32,27	0,005062
Общее состояние здоровья (GH)	34,23±15,53	53,35±14,46	31,69±29,51	0,043115
Жизненная активность (VT)	21,76±20,22	59,41±13,79	62,61±30,15	0,005062
Социальное функционирование (SF)	30,11±20,74	65,29±18,95	52,68±34,90	0,006911
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	0	100	100	0,005062
Психическое здоровье (MH)	21,64±11,66	60,88±19,90	58,70±29,02	0,005062
Физический компонент здоровья	36,88±6,14	48,72±6,23	23,52±13,80	0,005062
Психологический компонент здоровья	20,88±9,17	43,19±11,99	48,19±23,0	0,005062

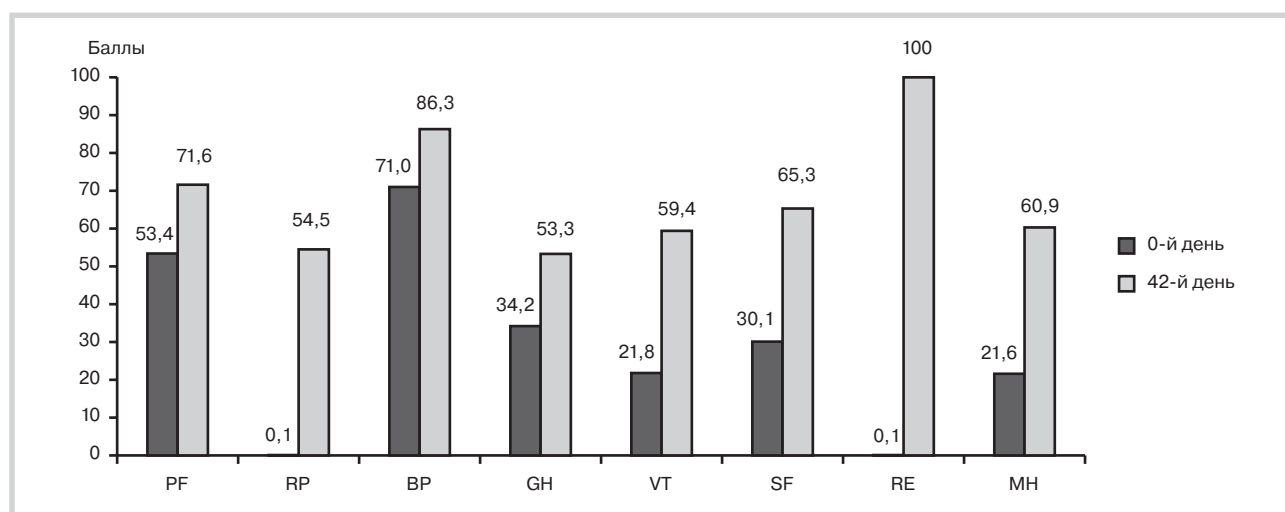


Рис. 3. Эффективность терапии по показателям качества жизни по опроснику SF-36 больных, леченных вальдоксаном.

лось ухудшение состояния, которое проявлялось утяжелением симптомов депрессии с присоединением бреда ипохондрического содержания, в связи с чем больная была исключена из этой терапевтической программы. Во втором случае ухудшение состояния было связано с развитием нежелательного явления в виде аллергической реакции, что также привело к досрочному прекращению приема препарата.

Обсуждение

Анализ результатов клинического применения вальдоксана при лечении депрессии у пожилых пациентов психиатрического стационара показал его достаточно высокую терапевтическую эффективность и хорошую переносимость. К особенностям терапевтического эффекта препарата можно отнести опережающую редукцию тревожного компонента депрессии по сравнению с собственно депрессивным расстройством на начальных этапах терапии, хотя уже к окончанию первого месяца лечения эти различия нивелировались.

К числу явных преимуществ вальдоксана следует отнести быстроту наступления терапевтического эффекта:

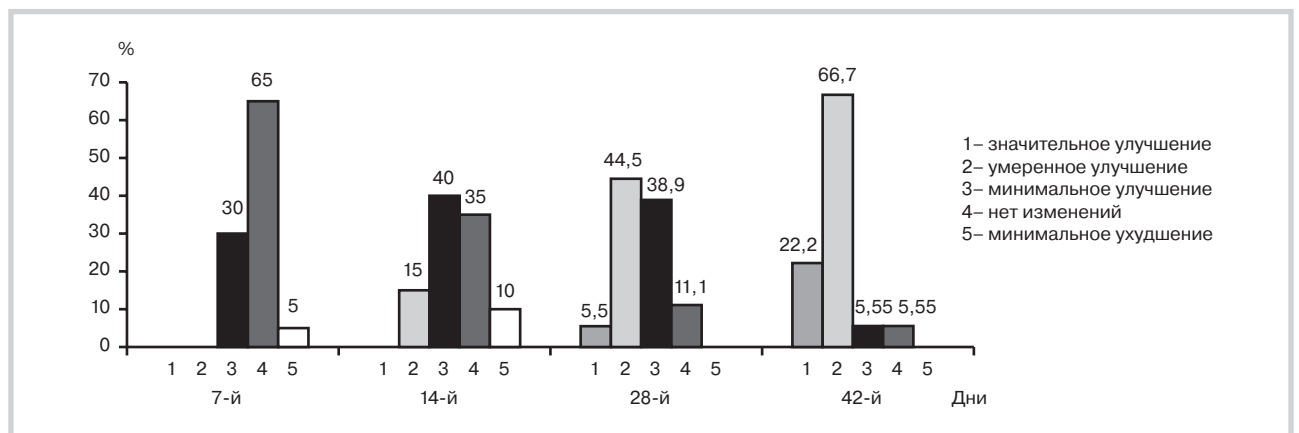
статистически значимая редукция симптомов как тревоги, так и депрессии наблюдалась уже через 7 дней терапии, а к окончанию 2-й недели лечения обнаруживалось и статистически значимое позитивное воздействие препарата на ангедонию. В дальнейшем в отношении симптомов ангедонии эффект продолжал нарастать на протяжении всего терапевтического курса.

Полученные результаты согласуются с данными предыдущих исследований, в которых отмечено относительно быстрое наступление терапевтического эффекта вальдоксана, причем не только у больных молодого и среднего возраста [13, 17], но и у пожилых пациентов [15]. Это свойство препарата представляет особый интерес с точки зрения геронтопсихиатрии еще и потому, что в пожилом возрасте терапевтический эффект антидепрессантов, как правило, наступает позднее, чем у больных более ранних возрастных категорий.

Препарат не оказывает отрицательного влияния на когнитивные функции пожилых больных с депрессией. Напротив, в процессе терапии когнитивное функционирование пациентов улучшилось по сравнению с исходным уровнем (хотя изменения не достигали степени статистической значимости). Как было отмечено выше, улучше-

Таблица 4. Распределение больных с разной степенью изменения состояния по шкале CGI в процессе терапии вальдоксаном по отношению к общему числу больных

Подшкала шкалы CGI	День терапии									
	0-й (n=20)		7-й (n=20)		14-й (n=20)		28-й (n=18)		42-й (n=18)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CGI-S										
1 балл	0	—	0	—	0	—	1	5,56	2	11,11
2 балла	0	—	0	—	4	20	5	27,77	13	72,22
3 балла	6	30	7	35	10	50	11	61,11	2	11,11
4 балла	13	65	13	65	5	25	1	5,56	1	5,56
5 баллов	1	5	0	—	0	—	0	—	0	—
6 баллов	0	—	0	—	1	5	0	—	0	—
CGI-I										
1 балл	0	—	0	—	0	—	1	5,56	4	22,22
2 балла	0	—	1	5	3	15	8	44,45	12	66,66
3 балла	0	—	6	40	8	40	7	38,89	1	5,56
4 балла	0	—	13	65	7	35	2	11,11	1	5,56
5 баллов	0	—	0	—	1	5	0	—	0	—
6 баллов	0	—	0	—	1	5	0	—	0	—

**Рис. 4.** Доля больных с разной степенью изменения показателей шкалы CGI (в % к общему числу больных) в процессе терапии вальдоксаном.

ние показателей когнитивного функционирования, вероятнее всего, обусловлено не столько влиянием вальдоксана на собственно мнестико-когнитивную сферу, сколько редукцией тревожно-депрессивного компонента. Основанием для такого предположения может служить опыт клинического применения препарата для лечения депрессии в амбулаторной геронтопсихиатрической практике, т.е. у больных с меньшей выраженностью тревожно-депрессивных расстройств и отсутствием снижения когнитивных показателей по шкале MMSE [15]. Как и в настоящей работе, авторы не обнаружили значимого изменения показателя MMSE в изученной когорте больных и пришли к выводу, что лечение вальдоксаном не сопряжено с негативным воздействием на когнитивное функционирование пожилых пациентов.

Как и в других исследованиях, вальдоксан обнаружил хорошую переносимость при лечении пожилых больных.

Таким образом, вальдоксан может считаться эффективным и безопасным средством лечения депрессии у пожилых больных, для большинства из которых характерно сочетание депрессии с несколькими сопутствующими соматическими заболеваниями.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы: вальдоксан характеризуется хорошим профилем сбалансированного (в отношении показателей депрессии, тревоги и ангедонии) терапевтического ответа и переносимости у больных геронтологического стационара с депрессиями легкой и умеренной выраженности.

Применение вальдоксана позволяет добиться быстрого и выраженного терапевтического ответа, что подтверждается значимой редукцией депрессивных расстройств и тревоги уже на раннем этапе лечения, а показателей выраженности ангедонии — к 14-му дню терапии, и значимым улучшением когнитивного функционирования больных к окончанию курса лечения.

Хорошая переносимость и низкая частота нежелательных эффектов у больных, пролеченных вальдоксаном, позволяет рекомендовать его для применения в геронтопсихиатрическом стационаре с целью достижения быстрого терапевтического ответа и снижения риска возникновения нежелательных эффектов антидепрессивной терапии у пожилых пациентов с депрессией легкой и умеренной выраженности.

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. Baldwin R, Wild R. Management of depression in later life. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2004;10:131-139.
doi: 10.1192/apt.10.2.131.
3. Blazer D. Depression in late life: review and commentary. *Journal of Gerontology*. 2003;58(A):3:249-265.
doi: 10.1093/gerona/58.3.m249.
4. Bonnie S. Wiese Geriatric depression: the use of antidepressants in the elderly. *BCMJ*. 2011;53:7:341-347.
5. Kasper S, Laigle L, Bayl OF. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(suppl 4):336.
6. Koenigsberg HW, Teicher MH, Mitropoulou V et al. 24-h monitoring of plasma norepinephrine, МНPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J Psychiat Res*. 2004;38:503-511.
doi: 10.1016/j.jpsychires.2004.03.006.
7. Lam RW. Addressing circadian rhythm disturbances in depressed patients. *J Psychopharmacol*. 2008;22:7 Suppl:13-18.
doi: 10.1177/0269881108092591.
8. Mendlewicz J. Sleep disturbances: core symptoms of major depressive disorder rather than associated or comorbid disorders. *World J Biol Psychiat*. 2009;10:4:269-275.
doi: 10.3109/15622970802503086.
9. Mendlewicz J. *Circadian Rhythm Disturbances in Depression*. Paris: Wolters Kluwer Health France. 2008.
10. Buysse DJ. Insomnia, depression, and aging: Assessing sleep and mood interactions in older adults. *Geriatrics*. 2004;59:47-52.
11. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. National Sleep Foundation: Sleep in America Poll: 2002. *J Psychosom Res*. 2004;56:497-502.
12. Costa IC, Carvalho HN, Fernandes L. Aging, circadian rhythms and depressive disorders: a review. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2(4):228-246.
13. Иванов С.В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования ХРОНОС). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009;11:6:15-19.
14. Ле Бон О. Вклад исследований сна в разработку новых антидепрессантов (расширенный автореферат). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2007;2:21-26.
15. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Пономарева Е.В., Селезнева Н.Д. Опыт клинического применения агомелатина для лечения депрессии у пожилых больных в амбулаторной практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;2:9:29-34.
16. Audinot V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2003;367:553-561.
doi: 10.1007/s00210-003-0751-2.
17. Абрамова Л.И., Новоженова Т.Е., Сорокин С.А. Вальдоксан (агомелатин): современный подход к лечению умеренных и тяжелых эндогенных депрессий непсихотического уровня. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева*. 2011;3:34-39.