Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №8, с. 5–12
https://doi.org/10.17116/jnevro20241240815

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 8, pp. 5–12
https://doi.org/10.17116/jnevro20241240815

Мелатонинергический антидепрессант агомелатин: аугментация антипсихотиков в терапии постшизофренических депрессий

© С.В. ИВАНОВ

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) Москва, Россия

Резюме

В статье представлен аналитический обзор данных исследований эффективности агомелатина в качестве средства аугментации антипсихотиков в терапии постшизофренических депрессий (ПШД). Использованы результаты 5 опубликованных исследований с общим объемом выборки 137 пациентов, длительностью терапии от 28 до 180 дней при назначении агомелатина в комбинации с антипсихотиками, включая случаи дополнительного применения препаратов других классов (нормотимики, антидепрессанты, анксиолитики, антихолинергические корректоры). В итоге установлен значимый эффект в показателях респондеров и пациентов в ремиссии в сочетании с благоприятным профилем переносимости и безопасности, определяющие перспективность применения агомелатина в терапии ПШД. Определенные ограничения в методологии, включая открытый и неконтролируемый дизайн исследований и малые объемы выборок, определяют актуальность систематических контролируемых исследований для подтверждения полученных результатов.

Ключевые слова: *шизофрения, депрессия, постшизофреническая депрессия, антидепрессанты, агомелатин.*

Информация об авторе:
Иванов С.В. — https://orcid.org/0000-0001-9532-7150
Автор, ответственный за переписку: Иванов С.В. — e-mail: stanislvi@gmail.com

Как цитировать:
Иванов С.В. Мелатонинергический антидепрессант агомелатин: аугментация антипсихотиков в терапии постшизофренических депрессий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(8):5–12. https://doi.org/10.17116/jnevro20241240815

Melatonergic antidepressant agomelatine: augmentation of antipsychotic drugs in treatment of post-schizophrenic depression

© S.V. IVANOV

Mental Health Research Center, Moscow, Russia;
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article presents an analytical review of the data on the effectiveness of agomelatine as an augmentation of antipsychotics in the treatment of post-schizophrenic depression (PSD). The results of 5 published studies with a total sample size of 137 patients, the duration of therapy from 28 to 180 days with the appointment of agomelatin in combination with antipsychotics, including cases of additional use of drugs of other classes (normotimics, antidepressants, anxiolytics, anticholinergic correctors) were used. As a result, a pronounced effect was established in the indicators of respondents and patients in remission, combined with a favorable tolerability and safety profile, determining the prospects for the use of agomelatin in the therapy of PSD. Certain limitations in the methodology, including open and uncontrolled research design and small sample sizes, determine the relevance of systematic controlled trials to confirm the results obtained.

Keywords: *schizophrenia, depression, post-schizophrenic depression, antidepressants, agomelatine.*

Information about the author:
Ivanov S.V. — https://orcid.org/0000-0001-9532-7150
Corresponding author: Ivanov S.V. — e-mail: stanislvi@gmail.com

To cite this article:
Ivanov SV. Melatonergic antidepressant agomelatine: augmentation of antipsychotic drugs in treatment of post-schizophrenic depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(8):5–12. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20241240815

Депрессивные расстройства могут развиваться на всех этапах течения шизофрении, включая продромальный период, и, по разным оценкам, выявляются у 17—83% пациентов [1, 2], причем сопоставимые показатели частоты депрессивных расстройств выявляются уже после первого психотического эпизода [3, 4].

Постшизофреническая депрессия (ПШД), определяемая как депрессивный синдром, формирующийся вне рамок острого психотического эпизода и интегрирующийся с резидуальной позитивной и негативной симптоматикой разной степени выраженности, впервые была обозначена в материалах ВОЗ в конце XX века (WHO, 1993). В действующей версии МКБ-10 ПШД (F20.4) представлена в кластере F2 «Шизофрения и бредовые расстройства»[1].

В отличие от аффективных расстройств в острой фазе психоза, сочетающихся в развернутыми позитивными симптомами, ПШД обнаруживают тесную связь с негативными симптомами [1]. ПШД связаны с утяжелением медицинского и экономического бремени, поскольку сопряжены с высоким суицидальным риском (до 50% всех суицидов при шизофрении), значительным усугублением социальной и профессиональной адаптации, увеличением затрат на медицинскую помощь, включая повышение частоты и длительности повторных госпитализаций [7—9].

Однако до настоящего времени научно обоснованных рекомендаций по терапии ПШД не разработано. Во многом данное обстоятельство объясняется крайним дефицитом соответствующей информации вследствие недостатка систематических исследований. Антипсихотики, составляющие основу психофармакотерапии шизофрении, относительно эффективны в купировании психотических депрессий в рамках экзацербаций шизофрении. Согласно результатам исчерпывающих сетевых анализов данных масштабных регистрационных контролируемых исследований, большинство антипсихотиков, включая препараты как первого (типичные нейролептики — сульпирид, галоперидол и др.), так и второго (клозапин, амисульприд, оланзапин, рисперидон и др.) и третьего (арипипразол, карипразин) поколений, значимо превосходит плацебо по степени редукции депрессивной симптоматики в терапии острых психозов при шизофрении [10, 11]. В свою очередь количество исследований психофармакотерапии ПШД ограничено [12]. В единичных исследованиях показан умеренный эффект в терапии ПШД отдельных антипсихотиков второго поколения, включая оланзапин, рисперидон, амисульприд [12, 13]. Более того, в исследованиях динамики состояния пациентов после первого психотического эпизода, в которых в том числе (в качестве второстепенной задачи) оценивались изменения депрессивных симптомов, были получены сходные результаты без значимых различий между антипсихотиками (сравнительные исследования оланзапина, рисперидона, кветиапина, зипрасидона) [14, 15].

В качестве альтернативного подхода для преодоления резистентности депрессий при шизофрении предполагается аугментация антипсихотиков антидепрессантами. Однако, наряду с ограниченностью информации, результаты исследований, обобщенные в систематических обзорах и метаанализах, неоднородны и даже противоречивы, а клиническая значимость эффекта по степени редукции баллов шкалы депрессии Гамильтона (HADS) определяется в лучшем случае как умеренная, в том числе в терапии ПШД после первого психотического эпизода [16—18]. Во всех публикациях отмечается крайне низкая эффективность трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин). Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) обнаруживают более значимый, но тем не менее низкий уровень эффективности. Более выраженный эффект фиксируется при использовании антидепрессантов других классов, включая дулоксетин, миртазапин, тразодон, селегилин. В целом проведенные исследования подтверждают целесообразность применения и дальнейшего изучения использования антидепрессантов в комбинации с антипсихотиками в терапии ПШД. Дополнительным аргументом в пользу такой комбинированной терапии может служить значимая параллельная редукция негативных симптомов шизофрении после присоединения антидепрессанта, даже более выраженная, чем ослабление собственно депрессивной симптоматики [16]. Однако малое количество исследований и разнородность результатов, а также различия в методологии исследований, в первую очередь в выборе антипсихотика, к которому добавляется антидепрессант, диктуют необходимость дальнейших исследований, включая оценку антидепрессантов с иными механизмами действия и в конечном итоге определение оптимальных сочетаний антипсихотиков и антидепрессантов.

В ряду альтернативных подходов в решении обозначенной проблемы терапии ПШД рассматривается применение мелатонинергического антидепрессанта агомелатина, механизм действия которого, предположительно, связан с синергическим воздействием на мелатонинергические рецепторы MT1 и MT2 типа в качестве агониста и серотонинергические рецепторы 5-HT2C типа в качестве антагониста. Уникальный (относительно других антидепрессантов) механизм действия, высокий терапевтический эффект (сопоставимый с другими антидепрессантами) и особенно благоприятный профиль переносимости/безопасности, зафиксированные при терапии депрессивных расстройств [19], позволяют рассматривать агомелатин как потенциально перспективный препарат для комбинированной терапии (в сочетании с антипсихотиками) ПШД.

Цель публикации — обобщение доступной информации по эффективности и безопасности агомелатина в терапии депрессий у больных шизофренией.

Поиск опубликованных исследований проводился в библиографических базах данных (PubMed, Medline, The Cochrane Library, eLibrary; ключевые слова: «агомелатин», «шизофрения», «депрессия») и дополнительно по библиографическим ссылкам в найденных публикациях. Для анализа отбирались публикации, содержащие результаты исследований, главной целью которых была оценка эффективности и безопасности агомелатина в терапии депрессий при шизофрении.

В процессе поиска было найдено 10 публикаций, из них 5 соответствовали критериям отбора и составили основу для последующего анализа [20—24]. Источники и основные характеристики представлены в **табл. 1**[2].

[1]Соотносится с менее нозологически дифференцированным термином «постпсихотическая депрессия» в категории аффективных расстройств в DSM-IV (в DSM-5 данная категория не вошла) [5, 6].

[2]Далее в тексте используется нумерация исследований из **табл. 1**.

Не вошедшие в анализ 5 работ включали: 3 публикации клинических случаев терапии депрессий при шизофрении — серия из 7 наблюдений (ретроспективный анализ) [25] и единичные наблюдения [26, 27]; исследование агомелатина в терапии сезонных депрессий при шизотипическом расстройстве [28]; применение агомелатина с целью аугментации клозапина при резистентной шизофрении (без упоминания депрессивных расстройств) [29].

Все отобранные для анализа исследования проводились как простые, открытые, несравнительные и неконтролируемые. Для участия отбирались пациенты любого пола, взрослого возраста (18—65 лет), страдающие депрессией при шизофрении (более подробно клинические критерии обсуждаются ниже).

Число пациентов, включенных в каждое из исследований, было сопоставимым, варьировало от 20 до 30; общий объем наблюдений в 5 публикациях составил 137.

В совокупности можно констатировать примерно равное распределение пациентов по полу, хотя гендерные пропорции варьировали: в 3 из 5 исследований (№№1, 3 и 5) отмечалось преобладание пациентов мужского пола (60, 56 и 59% соответственно), в 2 других (№2 и №4) — доля мужчин была меньше (16 и 45% соответственно).

Отмечается отчетливое преобладание пациентов относительно молодого возраста, что отражается как в приведенных в публикациях возрастных интервалах (18 — 45 лет), так и в средних значениях **(см. табл. 1)**.

Общим для всех исследований клиническим критерием включения был диагноз шизофрении по критериям МКБ-10 (F20) и текущее депрессивное состояние при некоторых отличиях в содержании критериев включения. В 2 исследованиях (№1 и №2, в сумме n=63) требовался диагноз ПШД (F20.4), в 2 других (№3 и №4, в сумме n=47) — диагноз шизофрении (F20) в сочетании с клинически значимой депрессией по шкале депрессии при шизофрении Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)) — суммарный балл ⩾7. Дополнительно в исследовании №2 указано, что отбор производился на этапе стабилизирующей терапии, т.е. по завершении психотического эпизода, в исследовании №4 у большинства (14 из 20) пациентов диагностирована ПШД и у 6 — депрессия в рамках психоза. Наиболее «узкими» были критерии включения в исследовании №5, требовавшие одновременного соответствия трем условиям: 1) диагноз шизофрении (F20), 2) ремиссия (суммарный балл позитивных симптомов по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ⩽15) и 3) депрессивный эпизод (МКБ-10), верифицированный оценкой по шкале CDSS — суммарный балл ⩾8) или шкале депрессии Гамильтона, 17-пунктовая версия (Hamilton Depression Scale (HAMD-17) — суммарный балл ⩾18).

В итоге, несмотря на некоторые различия в методологии, можно констатировать, что во всех 5 исследованиях участвовали пациенты с депрессивными состояниями вне психотического эпизода, т.е. в рамках ПШД (по МКБ-10), за исключением 6 больных с депрессией в рамках психоза в исследовании №4.

В сумме в 5 исследованиях значительно преобладали пациенты с параноидной формой шизофрении — 100% в 3 исследованиях (№№1, 2 и 4), 93% в исследовании №5 (из 27 пациентов по 1 случаю — гебефренная шизофрения и ПШД), 63% в исследовании №3 (другие диагностические категории не указаны). В 2 работах (№1 и №2) указывается течение в виде приступов, в остальных публикациях подобных уточнений не содержится.

Информация о тяжести собственно депрессивной симптоматики ограничена и представлена не во всех публикациях, тем не менее на основании доступных данных можно судить о значительном накоплении средней тяжести и тяжелых депрессивных расстройств. В исследованиях №1 и №2 (в сумме n=63) доли пациентов с умеренными/легкими депрессиями согласно принятым градациям для шкалы (стартовый суммарный балл ⩾18 [30]) составили 80 и 88% соответственно. Кроме того, сопоставимые уровни депрессии выявлены в исследовании №5 (n=27) согласно среднему баллу HAMD-17 в размере 20,44±2,15 [24]. В исследованиях №3 и №4 тяжесть оценивалась по шкале CDSS, для которой интервалов определения тяжести депрессии не предлагалось.

Сведения о длительности течения шизофрении и количестве перенесенных ранее психотических и депрессивных эпизодов представлены в 2 из 5 исследований (№1 и №4, суммарно n=50). Приведенные данные свидетельствуют о гетерогенности выборок по этим показателям: средняя длительность 5,7 года, среднее количество приступов шизофрении в анамнезе 4,6 (исследование №1); средняя длительность заболевания до 15 лет, преимущественно в пределах 10 лет (50% выборки, исследование № 4). Количество перенесенных ранее депрессий указано только в исследовании №1 (n=30): на момент включения у 63% пациентов ПШД развивалась впервые, в остальных 37% случаев в анамнезе выявлен 1 эпизод и более. Учитывая отсутствие каких-либо ограничений в критериях отбора, можно обоснованно предполагать значительный полиморфизм в рассматриваемых показателях во всех 5 исследованиях.

Во всех исследованиях агомелатин назначался в качестве средства аугментации текущей терапии по стандартной схеме: стартовая доза 25 мг/сут с последующим повышением до 50 мг/сут при недостаточном эффекте, 1 раз в сутки на ночь. Длительность терапии агомелатином варьировала в широких пределах — от 4 нед до 6 мес **(табл. 2)**.

Главные показатели для оценки эффективности базировались на баллах шкал для оценки депрессии HAMD-17 или CDSS **(см. табл. 1)**. Доли респондеров (значимый терапевтический ответ) определялись по стандартному критерию редукции стартового суммарного балла HAMD-17 или CDSS на ⩾50%, тогда как критерии верификации ремиссии по завершении варьировали **(см. табл. 2)**.

В 4 из 5 исследований (кроме №1) применялась шкала PANSS для оценки параллельной динамики симптомов шизофрении. Дополнительно использовались другие психометрические инструменты для оценки клинической динамики (CGI-I, CGI-S, HADS и др.), нарушений сна (LEEDS), уровня адаптации (PSP) и др. **(см. табл. 1)**.

С целью оценки переносимости и безопасности предполагались мониторинг и регистрация всех нежелательных явлений (НЯ) на протяжении всего периода терапии агомелатином.

Во всех исследованиях предполагалась стабильность состава и суточных доз всех препаратов, сопровождающих назначение агомелатина, в течение всего периода исследования. Поскольку ни в одном из исследований не предусматривалось каких-либо ограничений в спектре, количестве и дозах средств психофармакотерапии, состав лекарственных комбинаций обнаруживает значительный полиморфизм с одновременным применением многих препаратов разных классов. Количество медикаментов, ис-

Таблица 1. **Характеристики выборок исследований агомелатина**

Table 1. **Characteristics of the samples of agomelatine studies**

№	Исследование	Пациенты			Критерии отбора (МКБ-10)	Инструменты оценки	
		n	% муж.	возраст, годы: мин—макс (средн.)		основные	дополнительные
1	Полецкий В.М. и др., 2013 [20]	30	60	23—45 (—)	ПШД (F20.4)	HAMD-17	HADS, LEEDS, CGI-S, CGI-I
2	Пантелеева Г.П. и др., 2018 [21]	33	18	25—39 (32,1)	ПШД (F20.4)	HAMD-17	PANSS
3	Петрова Н.Н., 2014 [22]	27	56	— (38,1±9,1)	ШФ (F20)+CDSS ⩾7	CDSS	PANSS
4	Софронов А.Г. и др., 2016 [23]	20	45	18—43 (26,5±2,4)	ШФ (F20)+CDSS ⩾7	CDSS	PANSS, PSP
5	Englisch S. и др., 2016 [24]	27	59	— (40,15±12,45)	ШФ (F20) ремиссия*+CDSS ⩾8 или HAMD ⩾18	CDSS, HAMD-17	PANSS, SANS, PSP, CGI-S, CGI-I, CSSRS

Примечание. «—» — нет данных; ШФ — шизофрения; SANS — Шкала негативных симптомов; PSP — Шкала личностного и социального функционирования; CGI-S — Общее клиническое впечатление — тяжесть; CGI-I — Общее клиническое впечатление — улучшение; CSSRS — Колумбийская шкала тяжести суицидальных проявлений. * Ремиссия — суммарный балл позитивных симптомов по PANSS ⩽15.
Note. «—» — no data; ШФ — schizophrenia; SANS — Scale for the Assessment of Negative Symptoms; PSP — Personal and Social Performance Scale; CGI-S — Clinical Global Impression-Severity Scale; CGI-I — Clinical Global Impression-Improvement Scale; CSSRS — Columbia Suicide Severity Rating Scale. * Remission — positive symptoms' total score on the PANSS ⩽15.

Таблица 2. **Терапия агомелатином: дизайн и оценки эффективности**

Table 2. **Therapy with agomelatine: design and evaluation of efficacy**

Исследование		*n*	Терапия агомелатином 25—50 мг/с				Показатели эффективности		
№	Авторы		длительность, дни	завершили терапию, %	получали 50 мг/с, %	сопутствующая терапия	динамика средних баллов (шкала)	респондеры*, % (шкала)	ремиссия**, % (шкала)
1	Полецкий В.М. и др., 2013 [20]	30	42	96,6	70	АП	21,0—7,9 (HAMD-17)	83,3 (HAMD-17)	13,3 (HAMD-17)
2	Пантелеева Г.П. и др., 2018 [21]	33	28	87,9	84,8	АПП, АВП, АПП+АВП, НТ, АХ	22,7—4,9 (HAMD-17)	—	—
3	Петрова Н.Н., 2014 [22]	27	30	92,6	81,48	АПП, АВП, АПП+АВП, НТ, АХ	13,81—3,46 (CDSS)	—	88,9 (CDSS)
4	Софронов А.Г. и др., 2016 [23]	20	180	—	100	АВП	14,3—5,1 (CDSS)	—	—
5	Englisch S. и др., 2016 [24]	27	84	70,4	—	АП, АП+АП, БДЗ, АД, НТ	12,04—4,70 (CDSS) 20,44—8,48 (HAMD-17)	62,9 (CDSS) 62,9 (HAMD-17)	55,5 (CDSS) 51,8 (HAMD-17)

Примечание. «—» — нет данных; АП — антипсихотик; АПП — антипсихотик первого поколения; АВП — антипсихотик второго поколения; НТ — нормотимик; АХ — антихолинергический корректор; БДЗ — бензодиазепин; АД — антидепрессант. * — Критерий терапевтического ответа (респондеры): редукция стартового суммарного балла HAMD-17 или CDSS на ⩾50%. ** — Критерий ремиссии: суммарный балл HAMD-17 ⩽8 (№5), или CDSS ⩽7 (№3), или ⩽4 (№5); не указан в №1 и №2.
Note. «—» — no data; АП — antipsychotic drug; АПП — antipsychotic drug of the first generation; АВП — antipsychotic drug of the second generation; НТ — normothymic agent; АХ — anticholinergic corrector; БДЗ — benzodiazepine; АД — antidepressant drug. * — Therapeutic response criterion (responders): reduction of the starting total score of the HAMD-17 or CDSS by ⩾50%. ** — Remission criterion: total score of the HAMD-17 ⩽8 (№5) or CDSS ⩽7 (№3) or ⩽4 (№5); not indicated in №1 and №2.

пользуемых одновременно с агомелатином, варьировало от одного антипсихотика до шести препаратов разных классов **(см. табл. 2)**. Агомелатин применялся в комбинации с антипсихотиками первого (галоперидол, перфеназин, трифлуоперазин, хлорпромазин, флуфеназин, зуклопентиксол, хлорпротиксен, флупентиксол), второго (азенапин, амисульприд, зипрасидон, кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон, палиперидон, сертиндол) и/или третьего (арипипразол) поколения, в том числе в сочетании с антихолинергическими корректорами (тригексифенидил, бипериден) при необходимости. В некоторых исследованиях (№№2, 3 и 5) часть пациентов (от единичных случаев до 30% выборки) дополнительно получали один из нормотимиков (соли лития, соли вальпроевой кислоты, карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин или прегабалин). Кроме того, в исследовании №5 в 8 из 27 случаев агомелатин назначался на фоне применения другого антидепрессанта (венлафаксин, доксепин, сертралин или эсциталопрам), с продолжением совместного их приема на протяжении всего периода терапии (до 84 дней).

Результаты оценки эффективности агомелатина

В 4 из 5 исследований (в №4 нет данных) зафиксирована стабильность приема агомелатина с очень низкой частотой преждевременной отмены. Доля пациентов, полностью завершивших запланированные курсы терапии агомелатином, варьировала от 70,4 до 96,6% **(см. табл. 2)**, в общей сложности 102 (87%) из 117 наблюдений.

При этом связь с неблагоприятными последствиями приема агомелатина с разной долей вероятности прослеживается только в 7 из 15 случаев преждевременной отмены, включая отсутствие эффекта (отсутствие редукции/утяжеление депрессивной симптоматики) — 2, инверсия/нестабильность аффекта — 3, инсомния — 1, обострение позитивных симптомов — 1. Еще в 2 случаях отмена была связана с быстрым наступлением ремиссии. В остальных 6 случаях отмена была связана либо с быстрым эффектом препарата (ремиссия до окончания курса терапии) — 2 пациента, либо с другими причинами: отказ пациента (связь с приемом агомелатина не указана) — 4, нарушения комплаентности — 2.

Прослеживается определенная зависимость от продолжительности терапии: наименьший процент завершивших исследование (70,4%) получен в наиболее длительном исследовании — 86 дней (№5) против 87,9—96,6% при курсах терапии от 28 до 42 дней.

Общей тенденцией в отобранных исследованиях является применение агомелатина в максимальной дозе 50 мг/сут, которую получали от 70 до 100% пациентов (исследования №1—4). В публикации №5 этот показатель не указывается, но приведенные значения средних суточных доз препарата за весь период терапии (84 дня), составляющие 35,19±12,52 мг/сут, также свидетельствуют о значительной части пациентов, которым потребовалось повышение стартовой дозы препарата для максимального эффекта.

Согласно оценкам, стартовые суммарные баллы отражают значительное преобладание умеренной/тяжелой депрессивной симптоматики (в соответствии с критериями отбора в большинстве исследований): 20,44—22,7 для HAMD-17, 12,04—14,3 для CDSS. Во всех исследованиях, независимо от различий в продолжительности терапии, установлена значительная редукция стартовых суммарных баллов шкал для оценки депрессии до уровня, близкого или соответствующего критерию ремиссии: 4,9—8,48 для HAMD-17 и 3,46—5,1 для CDSS. Эти показатели согласуются с высокими долями пациентов с выраженным терапевтическим ответом (респондеры), которые достигали от 62,9 до 83,3% (исследования №1 и №5). Доли пациентов в ремиссии варьировали в более широких пределах — от 13,3 до 51,8—55,5 и 88,9% в исследованиях №№1, 5 и 3 соответственно **(см. табл. 2)**.

Сроки начала эффекта агомелатина сопоставимы с динамикой тимоаналептического действия при аффективных заболеваниях. В большинстве исследований (№№1, 2 и 5) статистически значимое уменьшение стартовых баллов шкал HAMD-17 и CDSS зафиксировано на 14-й день терапии. В исследовании №4 также указано относительно раннее развитие клинически выраженного эффекта агомелатина в пределах первых 2 мес лечения. Кроме того, в исследовании №2 отмечается отчетливый первичный эффект уже на 1-й неделе лечения, с редукцией суммарного стартового балла HAMD-17 на 40% [21]. В последующем отмечается устойчивое и непрерывное обратное развитие депрессивной симптоматики вплоть до завершения курса терапии как в кратковременных (28—42 дня), так и в длительных (до 84 и 180 дней) исследованиях без выхода кривой эффекта на плато.

Результаты дифференцированной оценки закономерностей динамики отдельных депрессивных симптомов (изменения по отдельным пунктам соответствующих шкал) противоречивы. В исследовании №1 наблюдалась равномерная параллельная редукция всех составляющих гипотимии (шкала HAMD-17). В исследовании №3, напротив, обнаружены признаки так называемого расщепления синдрома — наиболее быстрая и выраженная редукция баллов CDSS по таким показателям, как утренняя депрессия, суицидальная настроенность и ранние пробуждения при более медленном снижении выраженности других симптомов.

Анализ зависимости уровня эффекта от клинических характеристик проводился в 2 исследованиях. В результате обнаружена связь наиболее выраженного эффекта агомелатина (респондеры, значительная редукция стартовых баллов HAMD-17 и CDSS) со следующими параметрами: первый эпизод депрессии и первое применение антидепрессантов в сравнении с повторными депрессиями и приемом антидепрессантов в анамнезе (исследование №1); тревожно-ипохондрическая и апатоадинамическая депрессия в сравнении с тоскливой депрессией (исследование №1); легкая или тяжелая депрессия в сравнении с умеренной депрессией (исследование №2).

В 2 исследованиях (№2 и №5) установлен отчетливый параллелизм динамики депрессивных расстройств (HAMD-17, CDSS) и негативных (PANSS, SANS) симптомов шизофрении. По данным исследования №2 (n=29), в периоде терапии агомелатином значимая редукция стартовых баллов подшкалы негативных синдромов PANSS (PANSS-N) выявлена у 72,7% пациентов, в числе которых примерно у $^1/_2$ (36,4%) фиксировался значимый эффект агомелатина вплоть до ремиссии (по критериям HAMD-17). В свою очередь у пациентов без признаков ослабления негативных симптомов обратного развития депрессивных симптомов не наблюдалось. Согласно современным представлениям о гетерогенности негативных симптомов, авторами обоснованно предполагается значимое влияние агомела-

тина на так называемые вторичные негативные симптомы (опосредованные депрессией) в отсутствие эффекта препарата на первичные (ядерные) негативные симптомы [21].

В исследовании №5 также отмечалось достоверное снижение баллов негативных симптомов по шкалам PANSS-N ($F=19,807$, $df=2,178$, $p<0,0001$) и SANS ($F=23,317$, $df=2,035$, $p<0,0001$). При этом отмечается более быстрая и выраженная благоприятная динамика показателей SANS в категории абулии (амотивация, ангедония, асоциальность), статистически значимая уже с 2-й недели терапии ($F=22,031$, $df=1,947$, $p<0,001$), при более медленной и незначимой редукции показателей дефицита экспрессии (алогия, уплощенный аффект). Параллельно редукции депрессивных и негативных симптомов через 84 нед терапии фиксировалось значительное улучшение показателей функционирования по шкале PSP ($F=7,821$, $df=2,110$, $p<0,001$) в наибольшей степени по пунктам «социально полезная активность» и «межличностные отношения».

Результаты оценки переносимости и безопасности агомелатина

Во всех исследованиях отмечаются хорошая переносимость и высокий уровень безопасности агомелатина. Информация о составе и сроках развития побочных эффектов приведена в трех публикациях (№№1, 3 и 5), в которых констатируется относительно низкая частота и кратковременность НЯ, в большинстве случаев — отсутствие необходимости в отмене препарата (см. выше частоту и причины преждевременной отмены) или в коррекции дозы. В исследовании №1 НЯ отмечались у 3 (10%) из 30 пациентов в первые недели терапии (головокружение, головная боль, дневная сонливость, сухость во рту). В исследовании №3 НЯ зафиксированы у 18,52% (из 30) пациентов только в первые 7 дней применения агомелатина (слабость, головокружение, тошнота).

Более подробный анализ переносимости и безопасности представлен в публикации №5. За весь период терапии (84 нед) агомелатином в средней дозе 35,19±12,52 мг/сут отмечалось в общей сложности 25 различных НЯ у 51,8% (14 из 27) пациентов: у 4 — головная боль, у 3 — потливость, у 2 — сыпь, по 1 — эритема, опрелость, гиперпигментация, небольшая гипертония, диарея, изжога, повышение аппетита, прибавка в весе, субфебрильная температура, инфекция мочеполового тракта, нарушение координации. Отдельно следует отметить тот факт, что ни в одном из случаев не зафиксировано значимых изменений стартовых показателей печеночных трансаминаз.

Заключение

С учетом приведенной выше информации, несмотря на выявленные различия в методологии и выборках, можно заключить, что в совокупности в 5 исследованиях [20—24] дополнительно к текущей психофармакотерапии предусматривалось назначение агомелатина в стандартных дозах 25—50 мг/сут продолжительностью от 1 до 6 мес для лечения умеренных/тяжелых депрессивных расстройств вне пределов развернутого психоза у пациентов в возрасте 18—45 лет, страдающих параноидной шизофренией с течением преимущественно в форме приступов.

Согласно оценкам с использованием стандартных инструментов, таких как шкалы HADS-17 и CDSS, во всех исследованиях зафиксированы относительно высокие доли пациентов как с клинически значимым терапевтическим ответом (респондеры, 62,9—83,3%), так и с редукцией депрессивной симптоматики до уровня ремиссии (13,3—88,9%). Эти результаты приобретают особое значение, учитывая известную резистентность аффективных расстройств при шизофрении и относительно небольшую длительность терапии в большинстве исследований (от 28 до 42 дней). Подобные результаты в целом соотносятся и даже превышают показатели, полученные при использовании других антидепрессантов в терапии депрессий при шизофрении, по данным цитированных выше метаанализов [16, 17].

Результаты оценки НЯ свидетельствуют о хорошей переносимости и высоком уровне безопасности агомелатина у пациентов с шизофренией. Причины преждевременной отмены были крайне редкими и не имели однозначной и непосредственной связи с применением агомелатина. Отдельно следует подчеркнуть редкость, малую выраженность и краткосрочность выявленных НЯ, что особенно важно с учетом массивной полифармакотерапии: агомелатин назначался в комбинации как минимум с антипсихотиком, а во многих случаях в большинстве исследований схема терапии включала одновременный прием от 3 до 6 препаратов разных классов. Соответственно, можно обоснованно предположить, что как минимум часть из зафиксированных НЯ связана не столько с агомелатином, сколько с другими средствами психофармакотерапии, в первую очередь с антипсихотиками и стабилизаторами настроения. Кроме того, следует отдельно подчеркнуть неизменность стартовых значений печеночных трансаминаз в исследовании №5 (в других исследованиях подобной информации не приводится), несмотря на длительные сроки терапии (84 нед) и наиболее агрессивный состав полифармакотерапии именно в этой работе [24].

Несомненным достоинством проведенных исследований является их приближенность к условиям клинической практики, включая минимум ограничительных критериев отбора, широкий спектр препаратов и доз базисной психофармакотерапии антипсихотиками, многообразные варианты комбинированного применения препаратов разных классов, вплоть до сочетанного использования большого количества (до 5 одновременно) медикаментов вследствие высокого уровня резистентности симптоматики.

Однако следует отметить и ряд существенных недостатков, снижающих надежность полученных результатов, таких как малые объемы выборок, относительно короткие периоды наблюдения, разные инструменты и сроки оценки эффективности, отсутствие плацебо или активного контроля. Этим можно объяснить высокие показатели эффективности (доли респондеров и пациентов в ремиссии). Также необходимо подчеркнуть, что в большинстве исследований не предусматривалось специальных мер для уточнения вклада агомелатина в динамику депрессивной симптоматики с учетом совместного его применения с другими препаратами, включая антипсихотики второго и третьего поколений, обнаруживающими определенные тимоаналептические свойства, верифицированными при депрессиях в рамках широкого спектра нозологий (шизофрения, биполярная и рекуррентная депрессия), в том числе в комбинации с антидепрессантами. Этот недостаток компенсировался только в исследовании №5 дополнительными требованиями устойчивой редук-

ции позитивной симптоматики, а также стабильности схемы (препарат, доза) терапии антипсихотиками, предшествовавшей назначению агомелатина и на всем протяжении его применения. Согласованность полученных в этом исследований результатов с данными других 4 исследований в контексте сроков и степени редукции депрессивной симптоматики на фоне в определенной мере подтверждает их значимость.

Таким образом, накопленные на сегодня данные свидетельствуют о потенциально высокой эффективности и благоприятном спектре безопасности и переносимости мелатонинергического антидепрессанта агомелатина и, несомненно, определяют актуальность дальнейших исследований этого препарата в качестве средства аугментации антипсихотиков в терапии депрессий при шизофрении в рамках более масштабных контролируемых исследований.

Статья подготовлена при поддержке АО «Сервье».
The article was prepared with the support of Servier JSC.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of «Atypical» antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1379-1389. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1379
2. Owens DG, Johnstone EC. Precursors and prodromata of schizophrenia: findings from the Edinburgh High Risk Study and their literature context. *Psychol Med*. 2006;36(11):1501-1514. https://doi.org/10.1017/S0033291706008221
3. Häfner H, Maurer K, Trendler G, et al. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases —a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr Res*. 2005;77(1):11-24. https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.01.004
4. Upthegrove R, Birchwood M, Ross K, et al. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(3):211-218. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01506.x
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th text revision*. Washington, DC 2000.
6. American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). *American Journal of Psychiatry*. 2013.
7. Siris SG. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: implications for DSM-IV. *Schizophr Bull*. 1991;17(1):75-98. https://doi.org/10.1093/schbul/17.1.75
8. Rooske O, Birchwood M. Loss, humiliation and entrapment as appraisals of schizophrenic illness: a prospective study of depressed and non-depressed patients. *Br J Clin Psychol*. 1998;37(3):259-268. https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1998.tb01384.x
9. Birchwood M, Iqbal Z, Chadwick P, et al. Cognitive approach to depression and suicidal thinking in psychosis. 1. Ontogeny of post-psychotic depression. *Br J Psychiatry*. 2000;177:516-521. https://doi.org/10.1192/bjp.177.6.516
10. Harvey RC, James AC, Shields GE. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2016;30(1):27-39. https://doi.org/10.1007/s40263-015-0308-1
11. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-951. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3
12. Dollfus S, Olivier V, Chabot B, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of post-psychotic depression in schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2005;78(2-3):157-159. https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.06.001
13. Biswas T, Mishra BR, Maiti R, et al. Efficacy and safety of low-dose amisulpride versus olanzapine-fluoxetine combination in post-schizophrenic depression: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2024;173:302-308. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.03.048
14. Rybakowski JK, Vansteelandt K, Szafranski T, et al; EUFEST Study Group. Treatment of depression in first episode of schizophrenia: results from EUFEST. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(12):875-882. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.001
15. Riedel M, Mayr A, Seemüller F, et al. Depressive symptoms and their association with acute treatment outcome in first-episode schizophrenia patients: comparing treatment with risperidone and haloperidol. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(1):30-38. https://doi.org/10.3109/15622975.2011.552633
16. Helfer B, Samara MT, Huhn M, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(9):876-886. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15081035
17. Gregory A, Mallikarjun P, Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;211(4):198-204. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.190520
18. Bodoano Sánchez I, Mata Agudo A, Guerrero-Jiménez M, et al. Treatment of post-psychotic depression in first-episode psychosis. A systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2023;77(2):109-117. https://doi.org/10.1080/08039488.2022.2067225
19. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014;348:g1888. Erratum in: BMJ. 2014;348:g2496. https://doi.org/10.1136/bmj.g1888
20. Полецкий В.М., Колмогорова В.В., Куркин С.Д. и др. Вальдоксан в терапии постшизофренических депрессий. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2013;02:16-22.
Poletskiy VM, Kolmogorova VV, Kurkin SD, et al. Agomelatine in therapy post-schizophrenia depression. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy P.B. Gannushkin*. 2013;02:16-22. (In Russ.).
https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-02-2013/valdoksan_v_terapii_postshizofrenicheskikh_depressiy/
21. Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Новоженова Т.Е. и др. Клинико-психопатологические аспекты особенностей терапевтического действия агомелатина (вальдоксана) и его место в усовершенствовании методов терапии постшизофренических депрессий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(3):59-69.
Panteleeva GP, Abramova LI, Novozhenova TE, et al. Clinical-psychopathological aspects of therapeutic effects of agomelatine (valdoxan) and its place in perfection of methods of therapy of postschizophrenic depressive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(3):59-69. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20181183159-69
22. Петрова Н.Н. К вопросу о терапии депрессии у больных шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2014;02:25-28.
Petrova NN. To the question of the treatment of depression in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy P.B. Gannushkin*. 2014;02:25-28. (In Russ.).
https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-02-2014/k_voprosu_o_terapii_depressii_u_bolnykh_shizofreniey/
23. Софронов А.Г., Спикина А.А., Рыльская О.В. Эффективность Вальдоксана в комплексной терапии больных шизофренией с сопутствующей депрессивной симптоматикой. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2016;18(5):22-28.
Sofronov AG, Spikina AA, Rylskaia OV. The effectiveness of agomelatine in the treatment of patients with schizophrenia and comorbid depressive symptoms. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy P.B. Gannushkin*. 2016;18(5):22-28. (In Russ.).
https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-05-2016/effektivnost_valdoksana_v_kompleksnoy_terapii_bolnykh_shizofreniey_s_soputstvuyushchey_depressivnoy_/

24. Englisch S, Jung HS, Lewien A, et al. Agomelatine for the Treatment of Major Depressive Episodes in Schizophrenia-Spectrum Disorders: An Open-Prospective Proof-of-Concept Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(6):597-607. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000587

25. Mutschler J, Rüsch N, Schönfelder H, et al. Agomelatine for Depression in Schizophrenia: A Case-Series. *Psychopharmacol Bull*. 2012;45(1):35-43.

26. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P. Diazepam discontinuation through agomelatine in schizophrenia with insomnia and depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(6):739-741. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181fbbb7d

27. Ахметгареева Р.Р. *Препарат агомелатин при депрессивных расстройствах и нарушения сна у пациента с диагнозом параноидная шизофрения*. Материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых Инновации в медицине и фармации. Минск, БГМУ, 2018;54-57.
Ahmetgareeva RR. *Agomelatine drug in depressive disorders and sleep disturbance in patient with paranoid schizophrenia diagnosis*. Materials of «Innovation in medicine and pharmacy» research and practice conference of students and young scientists. Minsk, BGMU, 2018;54-57. (In Russ.).

28. Барденштейн Л.М., Краховецкая Д.С., Щербакова И.В., Крупкин А.Г. Сравнительная оценка эффективности лечения сезонных депрессий у больных шизотипическим расстройством. Вопросы теории и клинической практики в психиатрии, наркологии и психотерапии: Материалы II научно-практической конференции, с международным участием. *Тюменский медицинский журнал*. 2012;1:6-7.
Bardenshtejn LM, Krahoveckaja DS, Shherbakova IV, Krupkin AG. Comparative effectiveness assessment of seasonal affective disorder treatment in patients with schizotypal disorder. Issues of theory and clinical practice in psychiatry, addictology and psychotherapy: Materials of the II research and practice conference with international participation. *Tjumenskij medicinskij zhurnal*. 2012;1:6-7. (In Russ.).

29. Bruno A, Zoccali RA, Abenavoli E, et al. Augmentation of clozapine with agomelatine in partial-responder schizophrenia: a 16-week, open-label, uncontrolled pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(4):491-494. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000157

30. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*. 2013;150(2):384-388. https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.028

Поступила 30.07.2024
Received 30.07.2024
Принята к печати 31.07.2024
Accepted 31.07.2024