

## Терапия пациентов с умеренными и тяжелыми депрессиями непсихотического уровня

Д.м.н., проф. М.В. ЗЛОКАЗОВА

### Treatment of patients with moderate and severe nonpsychotic depressions

M.V. ZLOKAZOVA

Кировская государственная медицинская академия

Вальдоксаном лечили 23 пациентов с умеренной и тяжелой депрессией непсихотического уровня в течение 8 нед. Терапия вальдоксаном вначале в 73,9% случаев сочеталась с назначением антидепрессантов и транквилизаторов, которые были отменены к 3—6-й неделе терапии у 65,3% пациентов. По шкалам CGI-I и HADM-21 отмечалась выраженная положительная динамика в психическом состоянии больных. Клинически по шкале CGI-S на момент окончания исследования 69,6% больных были «практически здоровы», 17,4% имели пограничное психическое расстройство без признаков депрессии, 13% — симптомы легкой депрессии. Значимых побочных эффектов у 91,3% пациентов не отмечалось.

**Ключевые слова:** умеренные и тяжелые депрессивные расстройства, вальдоксан, эффективность, переносимость.

Twenty-three patients with moderate and severe nonpsychotic depressions without psychotic symptoms were treated with valdoxan during 8 weeks. Valdoxan was used in the combination with antidepressants and tranquilizers in 73,9% patients, the latter drugs were withdrawn after 3—6 weeks in 65,3% of cases. The distinct positive changes in the mental state of patients were seen on CGI-I and HADM-21 scales. To the end of the study, 69,6% of patients were practically healthy according to the CGI-S scale; 17,4% had border-line psychiatric disorder without symptoms of depression; 13% had mild depressive symptoms. No significant side-effects were observed in 91,3% of patients.

**Key words:** moderate and severe depressive disorders, valdoxan, efficacy, tolerability.

Депрессия является одной из наиболее распространенных форм психической патологии. Показатели ее распространенности на протяжении жизни составляют 16—30% [3, 6, 11]. В соответствующих эпидемиологических исследованиях было установлено, что среди расстройств депрессивного спектра тяжелая депрессия регистрируется в 23—25% случаев [2, 3, 5].

Несмотря на значительное количество антидепрессантов, проблема терапии депрессивных расстройств остается не до конца решенной, и врачи нуждаются в антидепрессантах с новым механизмом действия для преодоления терапевтической резистентности, хорошим профилем переносимости с минимальной выраженностью побочных эффектов [4, 7].

Одним из новых антидепрессантов является вальдоксан. Это — единственный на сегодняшний день агонист мелатониновых MT1- и MT2-рецепторов и антагонист 5-HT2C-рецепторов. За счет синергического действия на рецепторы 3 типов вальдоксан нормализует нарушенные циркадианные ритмы, стимулирует выброс норадреналина и дофамина в префронтальной коре, не обнаруживая значимого аффинитета к другим центральным рецепторам или переносчикам моноаминов и не изменяя уровень серотонина, что приводит к редукции депрессивной сим-

птоматики при отсутствии значимых побочных явлений [1, 6, 8—10].

Цель настоящего исследования состояла в изучении терапевтической эффективности и переносимости вальдоксана (агомелатина) при лечении умеренных и тяжелых депрессивных расстройств непсихотического уровня.

### Материал и методы

Обследовали 23 пациента с умеренной и тяжелой эндогенной депрессией непсихотического уровня, 82,6% из которых находились на стационарном лечении. Средний возраст больных составлял  $40,8 \pm 8,3$  года, женщин было 81%.

Диагноз депрессии ставился по МКБ-10. Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) было диагностировано в 42,4% случаев; единичный депрессивный эпизод (ДЭ) — в 42,8%; ДЭ при биполярном аффективном расстройстве (БАР) — в 4,8%.

В исследование не включались пациенты с наличием высокого суицидального риска, психотическим уровнем депрессии, грубой органической патологией (последствия черепно-мозговой травмы, нарушения мозгового кровообращения, выраженный атеросклероз сосудов головного

мозга), снижением интеллекта, беременностью и соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации.

В браке состояли 71,4% больных, одиночками были 19,0%, в разводе — 4,8%, вдовствовали — 4,8%. Высшее и неполное высшее образование было у 38,1% пациентов, среднее специальное — у 23,8%, среднее — у 38,1%. Работали 47,6% больных, на пенсии были 14,3%, домохозяйками являлись 19,1%, учащимися — 9,5%, безработными — 9,5%.

У 42,9% пациентов заболевание манифестировало до 33 лет, у 57,1% — в возрасте старше 43 лет, его длительность варьировала от 1—2 мес до 8 лет. Продолжительность ДЭ — от 1 до 12 мес. Преобладали пациенты (около 50%) с 1 ДЭ — 52,4%; более 3 эпизодов в анамнезе имели 38,1%.

Сопутствующие соматические заболевания в стадии компенсации регистрировались в 60,9% случаев. Среди них чаще всего встречалась гипертоническая болезнь — 57,9%, хроническая сердечная недостаточность — 14,3%, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — 14,3%, хронический гастрит — 21,4%, холецистит — 14,3%, синдром раздраженного кишечника — 7,1%, хронический бронхит — 7,1%, хронический пиелонефрит — 7,1%. На ЭКГ в 38,1% случаев были выявлены отклонения в виде нарушения реполяризации, экстрасистолии или изменений в миокарде левого желудочка.

Исследование продолжалось 8 нед (7 визитов). Стартовая доза вальдоксана составляла 25 мг за 2 ч до сна. В случае недостаточного эффекта через 2 нед терапии дозировка увеличивалась до 37,5 или 50 мг.

Обследование больных проводилось клинически психопатологическим методом и по шкалам общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I), а также по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D-21). Данные шкалы заполнялись во время каждого визита. Депрессия расценивалась как тяжелая, если суммарный балл по HAM-D-21 составлял 25 и более, пороговый критерий включения в клиническое испытание был 17 баллов и более, умеренная депрессия диагностировалась при оценке 16 баллов и выше, легкая депрессия — при оценке от 8 до 15 баллов, отсутствие депрессии и начало ремиссии — при 7 баллах и ниже.

У всех пациентов до начала исследования, а затем на 28-й и 56-й дни измерялась масса тела, регистрировались ЧСС, АД, исследовались биохимические показатели крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, общий билирубин), проводилась ЭКГ. Особое внимание обращалось на наличие побочных эффектов.

После окончания исследования эффективность и переносимость вальдоксана оценивалась как психиатрами, так и пациентами по 5-балльной шкале.

По шкале CGI-S депрессия расценивалась как тяжелая в 26,1% случаев, умеренная — в 73,9%. По шкале HAM-D-21 52,4% пациентов имели тяжелую депрессию, умеренную — 47,6%. Средний балл составлял  $28,1 \pm 10,2$ .

Получали терапию вальдоксаном и бензодиазепиновым транквилизатором 56,5% больных, вальдоксан в сочетании с амитриптилином и транквилизатором бензодиазепинового ряда — 13,1%. Монотерапия вальдоксаном осуществлялась в 26,1% случаев. У 1 (4,3%) пациента с БАР вальдоксан применялся на фоне лечения седалитом.

После 14 дней приема у 61,9% пациентов доза вальдоксана была увеличена до 50 мг, у 9,6% — до 37,5 мг. Со-

путствующие препараты к концу исследования были постепенно отменены в 65,3% случаев.

## Результаты и обсуждение

Анализ динамики тяжести депрессии по шкале CGI-S (рис. 1) показал, что уже через 3 нед после начала приема вальдоксана произошло достоверное снижение тяжести депрессивных расстройств. К окончанию исследования средний балл у респондеров составлял  $1,52 \pm 0,30$ . При этом выздоровление было зарегистрировано у 73,9% пациентов, пограничное расстройство без признаков депрессии — у 17,4%. Лишь у 2 (8,6%) пациенток сохранялись симптомы легкой депрессии, при этом у них изначально был диагностирован тяжелый затяжной (более 4 мес) ДЭ в рамках РДР, резистентный к терапии. До назначения вальдоксана обе пациентки лечились антидепрессантами различных групп, в том числе амитриптилином (внутривенно и внутримышечно) в условиях стационара без существенной динамики. Прием вальдоксана в обоих случаях сочетался с продолжением терапии амитриптилином.

По шкале CGI-I через 4 нед приема вальдоксана отмечалось улучшение состояния у 60,9% больных, через 6 нед средний балл составил  $5,0 \pm 0,2$ , что свидетельствовало о значительном улучшении состояния пациентов. К моменту окончания исследования в 91,3% случаев отмечалось выраженное улучшение состояния, средний балл —  $5,43 \pm 0,21$  — отражал эффективность приема препарата при депрессивных расстройствах (см. рис. 1).

Начало ремиссии определялось клинически и по суммарной средней оценке по шкале HAM-D-21 7 баллов и менее, которая отражала достаточно быструю редукцию депрессивной симптоматики (рис. 2). К 5-му визиту исчезновение симптомов депрессии было зарегистрировано у 21,7% пациентов, к 6-му — у 52,8%, к 7-му — у 78,3%.

Нежелательные реакции отмечались у 2 (8,6%) пациенток. У 1 пациентки с диагнозом тяжелого ДЭ при РДР (доза вальдоксана — 50 мг) на 1-й неделе отмечалось усиление тревоги, которая была купирована элзепамом. На 6-й неделе — диспепсические явления (горечь во рту, тяжесть в правом подреберье) и повышение показателей ЩФ, АЛТ, АСТ менее чем в 2 раза, что, вероятно, было связано с тем, что данная пациентка получала наряду с вальдоксаном элзепам (4 мг) и амитриптин (75 мг).

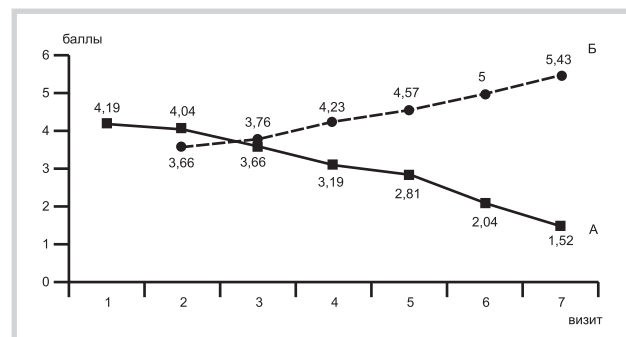


Рис. 1. Динамика психического состояния больных депрессией при лечении вальдоксаном по шкалам CGI-S (кривая А) и CGI-I (кривая Б).

По оси абсцисс — номера визитов, по оси ординат — баллы по CGI-S и CGI-I.

Общая оценка психиатрами и пациентами эффективности и переносимости терапии вальдоксаном по 5-балльной шкале (число оценок)

Оценка эффективности	«отлично»	«хорошо»	«удовлетворительно»	«плохо»	Средний балл
<i>Эффективность</i>					
Врачи	12	10	1	0	4,48
Пациенты	7	14	1	1	4,17
<i>Переносимость</i>					
Врачи	18	3	2	0	4,70
Пациенты	10	12	0	1	4,35

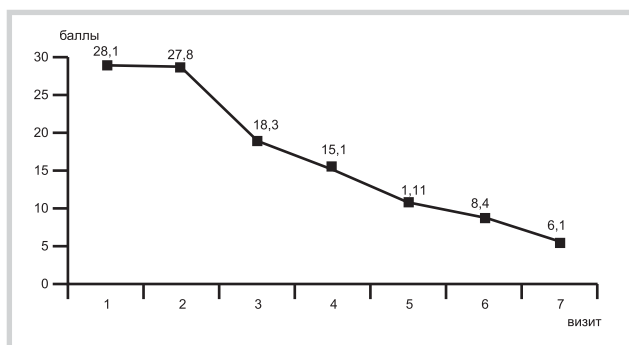


Рис. 2. Динамика среднего балла у пациентов с депрессивным расстройством на фоне приема вальдоксана по шкале HAM-D-21.

По оси абсцисс — номера визитов, по оси ординат — баллы по HAM-D-21.

К концу 8-й недели у нее отмечалось выраженное улучшение и клинически диагностировалось легкое депрессивное расстройство, показатели по шкале HAM-D снизились с 40 до 15 баллов. Переносимость и эффективность вальдоксана пациентка расценивала как хорошую и была готова продолжить терапию препаратом. У второй пациентки с РДР, умеренным ДЭ, с сопутствующей язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне приема вальдоксана в дозе 37,5 мг и мезапама (30 мг) с 3-й недели появились тошнота, изжога, слезотечение, сон с пробуждениями. После замены мезапама на феназепам (3 мг) нарушения сна купировались. Однако сохранялись жалобы на диспепсические симптомы и слезотечение. К 6-му визиту клиниче-

ских признаков депрессии не наблюдалось. Данная пациентка оценила переносимость препарата как плохую.

Следует отметить, что не отмечалось значимого влияния приема вальдоксана на массу тела, АД, ЧСС и ЭКГ пациентов, несмотря на наличие сопутствующих заболеваний у значительного числа больных. У всех пациентов происходила нормализация сна. Показатели АЛТ, АСТ, ЩФ также существенно не изменялись, за исключением 1 случая (см. выше).

После 8 нед приема вальдоксана оценка его эффективности и переносимости по 5-балльной шкале врачами и пациентами была достаточно высокой. Эти данные приведены в таблице. Большинство пациентов (91,4%) отмечали, что вальдоксан переносился «хорошо» и «отлично», не влиял на работоспособность, не вызывал сонливости в дневные часы, не способствовал повышению аппетита, улучшал сон.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что вальдоксан является эффективным антидепрессантом в отношении умеренных и тяжелых эндогенных депрессий непсихотического уровня с хорошим профилем переносимости. Не отмечалось значимого влияния препарата на показатели жизненно важных функций, биохимические показатели крови, массу тела; побочные эффекты были редкими и наблюдались только при сочетании препарата с амитриптилином и феназепамом. В первые 14–28 дней приема вальдоксан может назначаться пациентам с депрессивным синдромом совместно с транквилизаторами, гипнотиками, другими антидепрессантами с их дальнейшей постепенной отменой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амон М., Буае П.-Т., Моке Е. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина. Журн неврол и психиат 2007; 107: 11: 77–82.
2. Мосолов С.Н. Диагностика и терапия депрессий в соматической практике. Психотерапевтическая депрессия 2006; 7: 1–12.
3. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология 2004; 1: 48–55.
4. Ebmeier K.R., Donaghey C., Steele J.D. Recent developments and current controversies in depression. Lancet 2006; 367: 153–167.
5. Hanoun N., Mocaer E., Bouer P.E. et al. Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S20098) versus fluoxetine on 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the rat brain. Neuropharmacology 2004; 47: 515–526.
6. Kennedy S.H., Lam R.W., Nutt D.J., Thase M.E. Rating depression effectively. Informa 2007; 184.
7. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. Drugs 2007; 67: 1657–1663.
8. Lemoine P., Guilleminault G., Alvares E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. J Clin Psychiat 2007; 68: 11: 1723–1732.
9. Montgomery S.A., Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. International Clin Psychopharmacol 2007; 22: 283–291.
10. Papp M., Gruca P., Boyer P.A., Mocaer E. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 694–703.
11. Stahl S.M. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. Cambridge: Universiti Press 2002.