

Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства

Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 55–65X.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.47.73.006

В.Э. Медведев

ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. По причине распространенности генерализованного тревожного расстройства (ГТР) и вызываемых им функциональных нарушений и дезадаптации сохраняется необходимость дальнейшей разработки методов долгосрочной эффективной фармакотерапии с хорошей переносимостью.

Цель настоящей работы — анализ данных литературных источников об эффективности и переносимости агомелатина при лечении ГТР.

Материалы и методы. Поиск и анализ публикаций из баз данных PubMed и eLIBRARY за 2005–2024 гг.

Результаты. Данные рандомизированных клинических исследований и метаанализов свидетельствуют, что агомелатин обладает высокой эффективностью как для купирования, так и для длительного противорецидивного лечения ГТР. Агомелатин эффективен в отношении обеих групп симптоматики тревоги, особенно соматических. Наибольшая эффективность агомелатина установлена в субпопуляции пациентов с наиболее тяжелой выраженностью ГТР. Переносимость агомелатина соответствует таковой у плацебо, без возникновения симптоматики при отмене препарата и сексуальных дисфункций.

Заключение. Появление у агомелатина нового показания открывает дополнительные перспективы для повышения эффективности и переносимости фармакотерапии ГТР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованное тревожное расстройство, купирование, противорецидивная терапия, агомелатин

КОНТАКТЫ: Медведев Владимир Эрнстович, medvedev_ve@pfur.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Медведев В.Э. Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 55–65. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.47.73.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: статья подготовлена при спонсорской поддержке АО «Сервье».

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
НОВЫЕ

Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder

V.E. Medvedev

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Given the prevalence of generalized anxiety disorder (GAD) as well as the functional impairment and maladaptation it causes, there is still a need for further development of methods of long-term effective pharmacotherapy with good tolerability.

This article **aimed** to analyze literature data on the effectiveness and tolerability of agomelatine in the treatment of GAD.

Materials and methods. Search and analysis of articles published between 2005–2024 years was conducted in PubMed and eLIBRARY databases.

Results. Data from randomized controlled trials and meta-analyses indicate that agomelatine is highly effective for both relief and long-term anti-relapse treatment of GAD. Agomelatine is effective against both groups of anxiety symptoms, especially somatic ones. The highest efficacy of agomelatine was established in a subpopulation of patients with the most severe GAD (HARS ≥ 25 , CGI-S ≥ 5). The tolerability of agomelatine is equivalent to that of placebo, without the occurrence of withdrawal symptoms and sexual dysfunction.

Conclusion. The registration of a new indication for agomelatine opens new prospects for the improvement of effectiveness and tolerability of GAD therapy.

KEYWORDS: generalized anxiety disorder, relief, anti-relapse therapy, agomelatine

CONTACTS: Medvedev Vladimir Ernstovich, melkocard@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X

CITATION: Medvedev V.E. Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 55–65. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.47.73.006 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: the article was prepared under the sponsorship of "Servier".

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — психическое расстройство, поражающее до 3–7 % населения в течение жизни [1]. В Европе частота развития ГТР за 12-месячный период составляет примерно 0,2–4,2 %, а вероятность развития данного заболевания за весь срок жизни достигает 4,3–5,9 % [1, 2]. Среди городского населения Китая распространенность ГТР составляет около 2,4–8,9 % [3]. При этом в первичной практике ГТР представляет собой наиболее распространенное тревожное расстройство [4–7].

Психические проявления тревожности более специфичны при ГТР, соматическая симптоматика служит наиболее важным клиническим предиктором наличия тревожного расстройства [9]. Также один из важнейших диагностических критериев при ГТР — нарушения сна [10]. Согласно исследованиям, они развиваются у 50–70 % пациентов с ГТР [11]. Выраженность симптоматики может колебаться с течением времени, при этом проявления ГТР могут усиливать изначально присущие личности тревожные черты (так называемая двойная тревожность) [12, 13].

Тяжелое ГТР характеризуется повышенным риском суицида [14, 15] и сниженной частотой ответа на лечение [16]. У пациентов может отмечаться существенная инвалидизация, значительно нарушающая социальные и рабочие взаимодействия [17–19], снижается качество жизни [20–21].

Генерализованное тревожное расстройство часто сопровождается другими психическими расстройствами, включая сопутствующие депрессии или паническое расстройство и злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами, которые, в свою очередь, дополнительно ухудшают исход заболевания и способствуют снижению ответа на лечение [5, 22].

При отсутствии терапии ГТР имеет тенденцию к хронификации и влечет за собой еще большее снижение качества жизни и дезадаптацию больного в обществе. Пациенты с ГТР часто пользуются первичной медико-санитарной помощью в большом объеме, оказывая существенное влияние на систему здравоохранения [6, 8].

Лечение ГТР заключается в фармакотерапии, психотерапии или сочетании обоих подходов [23–25].

Психотерапевтическое вмешательство при ГТР, такое как когнитивная поведенческая терапия, согласно широкому консенсусу, предпочтительнее применения анксиолитиков [21, 26].

Основой лечения ГТР в клинической практике остается фармакотерапия. До настоящего времени международные и отечественные клинические рекомендации по лечению ГТР указывают в качестве препаратов первой линии терапии преимущественно на отдельных представителей селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и прегабалин. В качестве второй линии терапии рекомендуются бензодиазепиновые анксиолитики и транквилизаторы других групп [27–29]. Однако отсроченное действие СИОЗС, усиление симптомов тревоги в первые дни/недели лечения и нежелательные явления (НЯ) часто служат причинами прекращения

лечения и отсутствия желаемого терапевтического результата [30]. Кроме того, у значительной части пациентов с ГТР не достигается полного купирования симптомов на фоне лечения препаратами первой линии или у них сохраняются остаточные симптомы; следовательно, они подвергаются высокому риску хронификации тревожного расстройства и прогрессивного снижения качества жизни [31–33].

Вследствие распространенности ГТР и вызываемых им функциональных нарушений и дезадаптации сохраняется необходимость дальнейшей разработки методов долгосрочной эффективной фармакотерапии с хорошей переносимостью.

Агомелатин — антидепрессант, воздействующий на мелатонинергические (MT1-, MT2-) и серотонинергические (5-HT2C) рецепторы. На основании имеющихся положительных доклинических данных о потенциальной анксиолитической активности агомелатина, а также об эффективности данного препарата в отношении тревожности и нарушений сна при депрессии [34–37], о благоприятном профиле переносимости [38–41], одной из характерных особенностей которого служит отсутствие значимых проявлений синдрома отмены [43], была проведена серия рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, убедительно продемонстрировавших эффективность агомелатина в отношении ГТР. Полученные данные позволили включить агомелатин в список препаратов первой линии терапии ГТР и расширить официальные показания к его назначению в ряде стран, в том числе в России.

Цель настоящей работы — анализ данных литературных источников об эффективности и переносимости агомелатина при лечении ГТР.

Материалы и методы — поиск и анализ публикаций из баз данных PubMed и eLIBRARY за 2005–2024 гг. по ключевым словам «генерализованное тревожное расстройство», «тревога», «агомелатин». Из 127 публикаций отобрана 21 публикация, посвященная клиническим исследованиям агомелатина с оценкой влияния препарата на симптомы тревоги, и 4 метаанализа с включением информации об агомелатине.

Результаты

В первом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ для оценки эффективности агомелатина при ГТР в качестве основного диагноза согласно DSM-IV-TR приняли участие амбулаторные пациенты 18–65 лет обоих полов [43]. Терапию агомелатином (25–50 мг/сут) или плацебо проводили в течение 12 недель. В случае недостаточного улучшения дозу агомелатина могли увеличивать с 25 до 50 мг/сут начиная с недели 2 и далее.

Результаты ковариационного анализа динамики общего числа баллов по шкале Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A) от исходных значений к последнему измерению позволили продемонстрировать значимое превосходство агомелатина по сравнению с плацебо. В группе агомелатина степень уменьшения выраженности симптоматики при последней оценке была значительно более выражена (расчетная

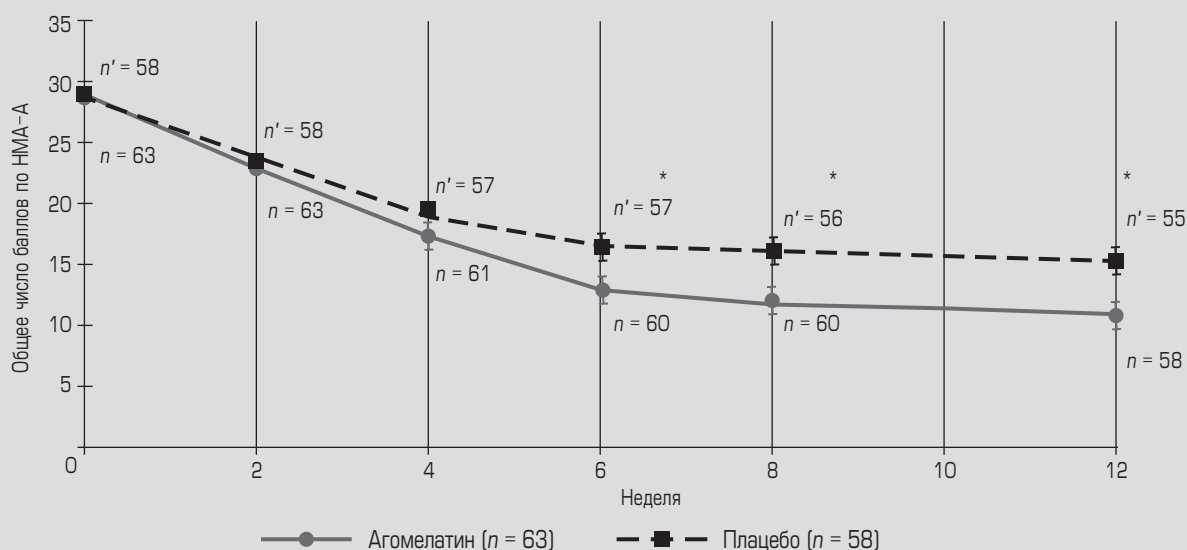


Рисунок 1. Средние общие значения HAM-A по визитам (средние $\pm$ стандартные ошибки среднего) за время 12-недельного исследования [43]

Figure 1. The average total values of HAM-A by visits (average $\pm$ standard errors of the average) during the 12-week study [43]

Примечание. n — количество включенных в анализ пациентов в группе агомелатина, n' — количество включенных в анализ пациентов в группе плацебо, знак «*» соответствует уровню значимости $p < 0,01$ (ковариационный анализ многократных измерений).

Note. n — number of patients included in the analysis in the agomelatine group, n' — number of patients included in the analysis in the placebo group, * $p < 0.01$ (covariance analysis of multiple measurements)

оценка [стандартная ошибка]: $-3,28 [1,58]$; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): от $-6,41$ до $-0,15$; $p = 0,040$). Разность между группами являлась статистически значимой в пользу агомелатина начиная с недели 6 и далее (рис. 1).

На фоне приема агомелатина по шкале HAM-A отмечалось улучшение как соматических, так и психических проявлений тревоги. Степень улучшения соматических симптомов тревоги при окончательной оценке была значительно выше в группе агомелатина ($p = 0,015$).

Результаты дополнительных анализов эффективности соответствовали основному. Частота ответов была выше в группе агомелатина, чем в группе плацебо, начиная с недели 2 (11,1 и 6,9 % соответственно) и до недели 12 включительно (70,7 и 47,3 % соответственно). Разность между группами по последним измерениям была статистически значимой в пользу агомелатина (66,7 и 46,6 %; расчетная оценка [стандартная ошибка]: $20,1 [8,8]$; 95%-ный ДИ $2,8-37,4$; $p = 0,026$) (рис. 2).

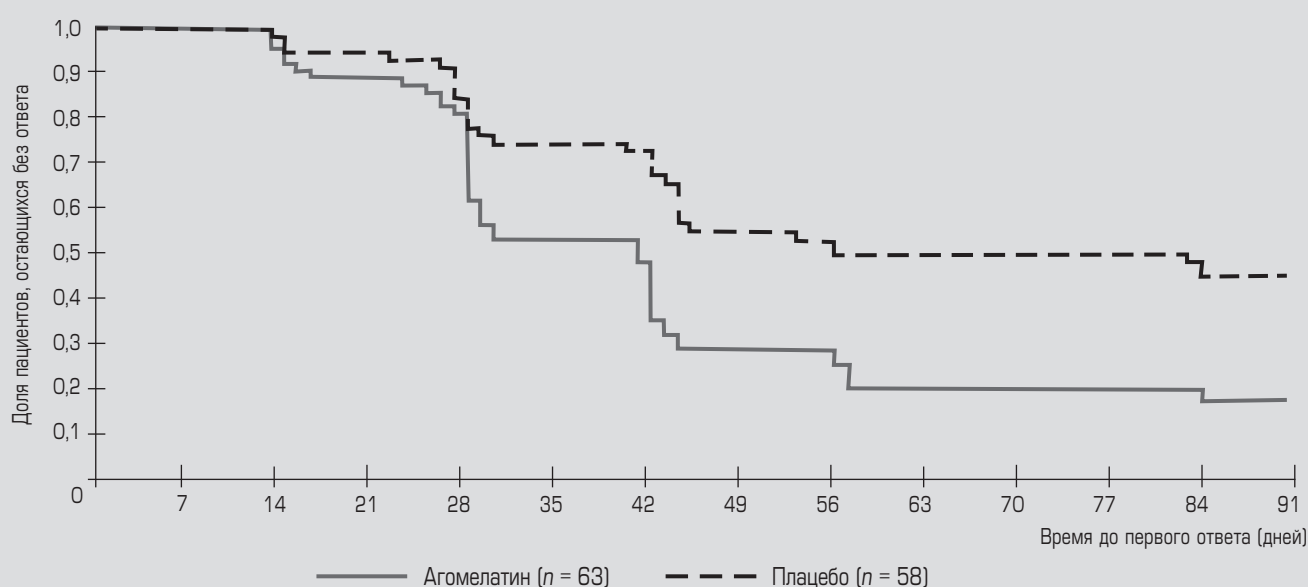
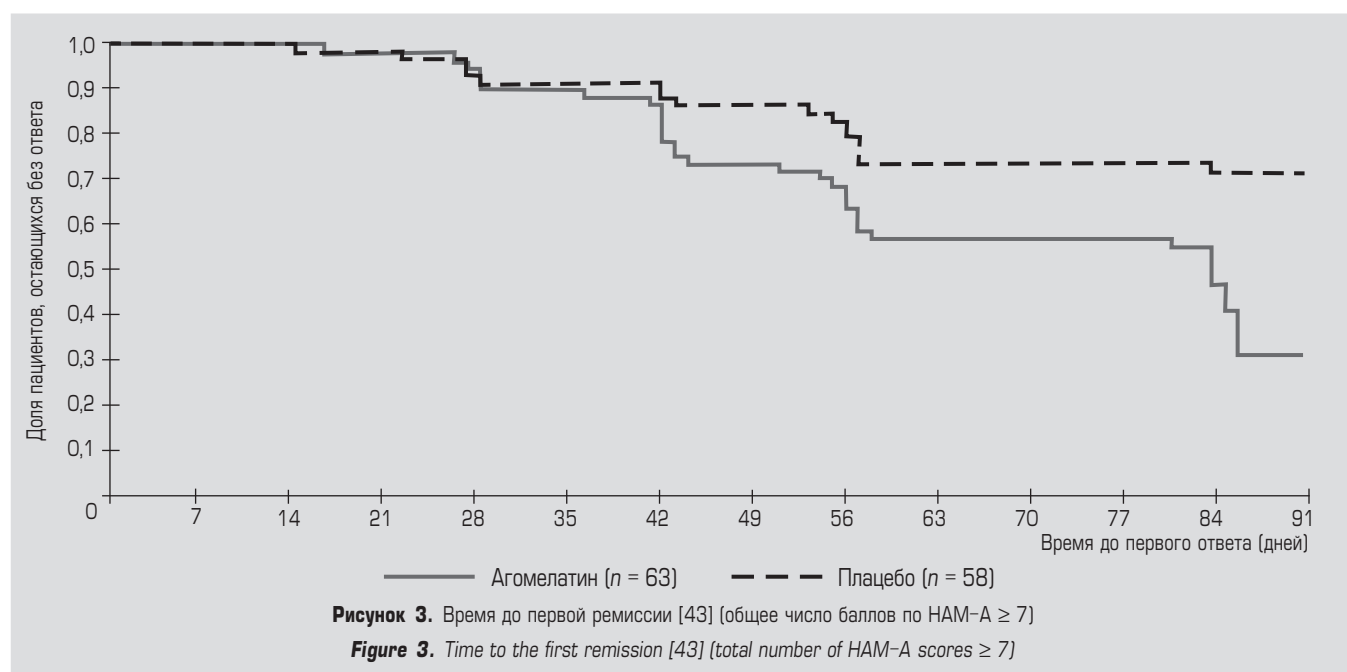


Рисунок 2. Время до первого ответа на терапию [43] (уменьшение общего числа баллов по HAM-A на 50 % и более)

Figure 2. Time to the first response to therapy [43] (decrease in the total number of HAM-A scores by 50 % or more)



Схожие результаты были получены по шкале общего клинического состояния (CGI). Частота достижения ремиссии с течением времени увеличивалась, при конечной оценке была значительно выше в группе агомелатина, чем в группе плацебо: 41,3 и 22,4 % соответственно; расчетная оценка [стандартная ошибка]: 18,9 [8,3]; 95%-ный ДИ 2,6–35,1; $p = 0,027$ (рис. 3).

Улучшение сна, оцениваемое пациентами самостоятельно с помощью Лидсского опросника (LSEQ), было более выраженным на терапии агомелатином, включая такие параметры, как засыпание (к моменту последней оценки $-30,3 \pm 17,5$ мм в группе агомелатина и $42,3 \pm 15,2$ мм в группе плацебо соответственно, $p < 0,001$), качество сна ($31,2 \pm 21,3$ и $43,1 \pm 18,9$ мм соответственно, $p = 0,002$), а также нарушения сна ($34,8 \pm 20,4$ и $49,1 \pm 16,7$ мм соответственно, $p < 0,0001$).

Наконец, средние значения стандартного отклонения (англ. Standard Deviation Score, SDS) на неделе 12 были ниже по каждому из отдельных компонентов шкалы в группе агомелатина, чем в группе плацебо, с достижением статистической значимости по отдельным компонентам шкалы, отражающим взаимодействие в семье ($p = 0,035$), с тенденцией к значимости — по взаимодействию на работе ($p = 0,069$) и социальному взаимодействию ($p = 0,063$).

Пилотное исследование позволило впервые показать эффективность агомелатина при лечении ГТР. Помимо этого были получены и другие новые данные. Во-первых, в то время как большинство антидепрессантов при ГТР влияют преимущественно на психические, а не на соматические проявления по HAM-A, агомелатин оказался эффективен в отношении обоих аспектов симптоматики тревоги, в особенности соматических. Поскольку инсомния является одним из основных нарушений при ГТР, представляются также полезными и благоприятные эффекты агомелати-

на в отношении сна. Во-вторых, была продемонстрирована эффективность агомелатина и в отношении таких параметров, как клинический ответ, ремиссия симптоматики и обусловленные заболеванием функциональные нарушения.

В следующем 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании с использованием активного контроля (эсциталопрам в дозах 10–20 мг/сут) также доказана эффективность агомелатина (25–50 мг/сут) в отношении уменьшения выраженности симптоматики ГТР [8]. Выбор эсциталопрама в качестве препарата для активного контроля обусловлен его продемонстрированной эффективностью в лечении ГТР [22–24].

Применение обоих антидепрессантов сопровождалось статистически достоверным и клинически значимым уменьшением расчетных значений общего числа баллов по шкале HAM-A при завершающей оценке (разность по сравнению с данными в группе плацебо составила 4,71 [1,03] в группе агомелатина и 4,77 [1,03] в группе эсциталопрама, $p < 0,0001$). При этом агомелатин обладал значимыми эффектами в отношении дополнительных оцениваемых параметров, включая отдельные компоненты шкалы HAM-A, описывающие психические и соматические проявления тревоги, частоту ответов (разность между агомелатином и плацебо: 27,4 % [5,9], $p < 0,0001$), ремиссию по HARS (разность между агомелатином и плацебо: 16,8 % [5,4], $p = 0,002$), CGI по тяжести заболевания (CGI-S) ($p < 0,001$), функциональные нарушения ($p < 0,0001$) и качество сна ($p < 0,001$). Результаты были подтверждены и в отдельной субпопуляции пациентов с наиболее тяжелой выраженностью заболевания (HAM-A ≥ 25 , CGI-S ≥ 5). Только в группе агомелатина у пациентов было достигнуто улучшение конечных оценок следующих показателей по LSEQ: засыпание ($p = 0,002$), качество сна ($p < 0,001$) и целостность поведения ($p = 0,049$).

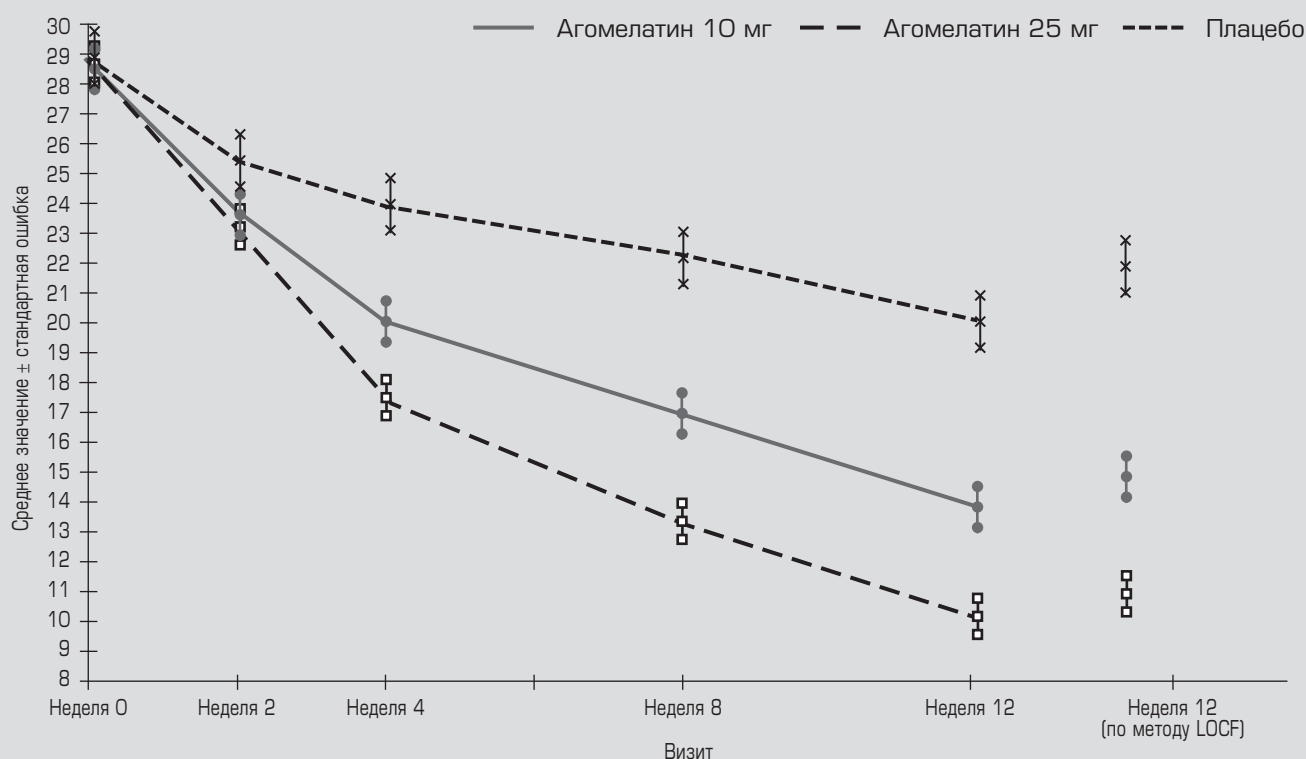


Рисунок 4. Динамика значения HAM-A по визитам (средние $\pm$ стандартные ошибки среднего) [13]

Figure 4. Dynamics of the HAM-A score by visits (average $\pm$ standard errors of the average) [13]

Результаты исследования свидетельствуют о том, что эффективность агомелатина при краткосрочной терапии ГТР, по крайней мере, не уступает таковой у эсциталопрама.

В другом 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании тех же авторов [13] подтверждена эффективность агомелатина у пациентов с ГТР как в дозе 25 мг/сут, так и в дозе 10 мг/сут. При этом среднее изменение от исходных значений по HAM-A в группе агомелатина по 10 мг составило $13,7 \pm 8,7$, а в группе агомелатина по 25 мг — $18,7 \pm 7,7$, в то время как в группе плацебо изменение составило $6,9 \pm 9,2$ (разность по сравнению с плацебо $7,16 \pm 1,00$ в группе агомелатина по 10 мг и $11,08 \pm 0,98$ в группе по 25 мг, $p < 0,0001$) (рис. 4).

При применении обеих доз на неделе 12 были выявлены значительные эффекты в отношении всех вторичных конечных точек, включая психические и соматические компоненты шкалы HAM-A, частоту ответов, наступление ремиссии по HAM-A, а также функциональные нарушения. Результаты были подтверждены и в субпопуляции наиболее тяжелых пациентов по всем конечным точкам ($p < 0,0001$). В то же время доза агомелатина в 25 мг превосходила плацебо в значительно большей степени, чем 10 мг (скорректированная разность по HAM-A между дозами составила $3,71 \pm 0,84$, $p < 0,0001$).

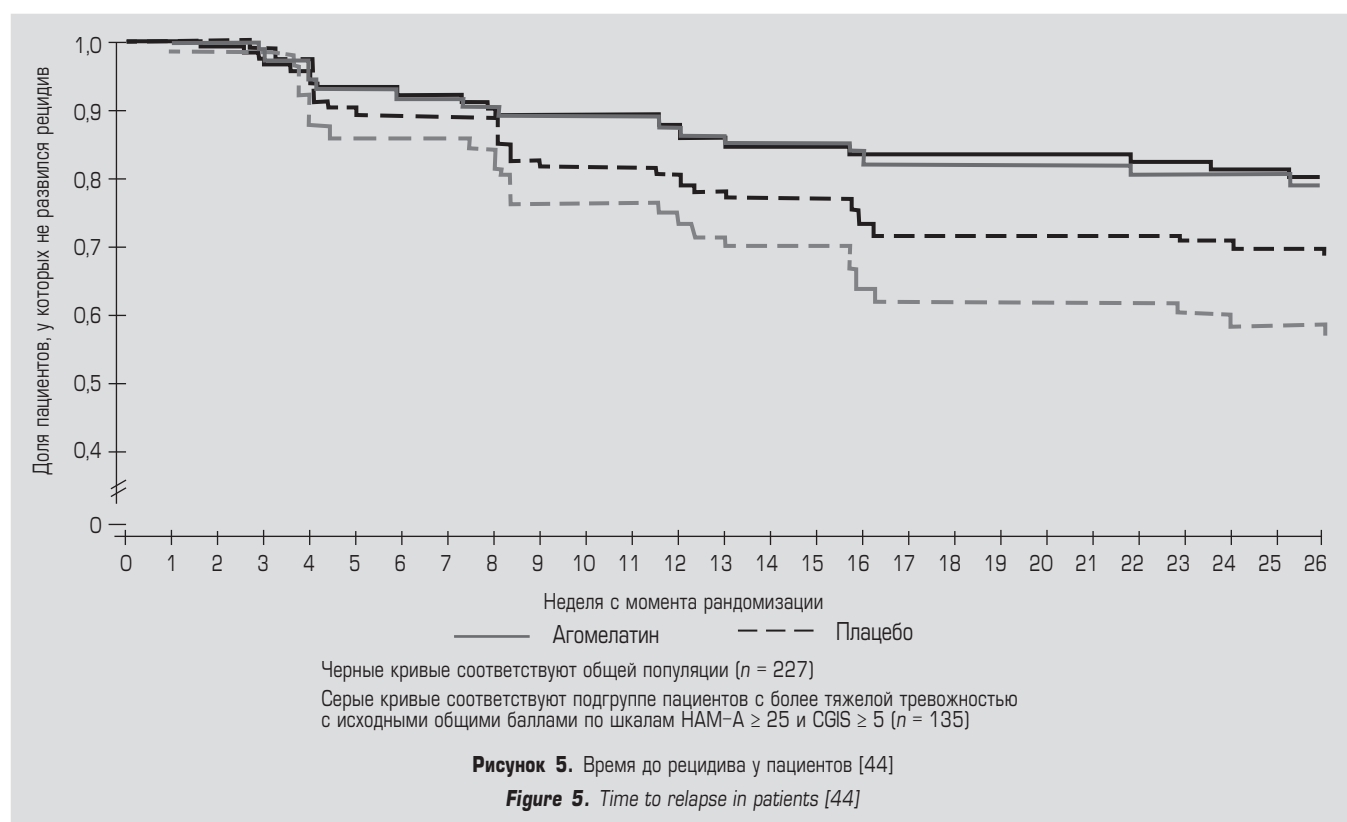
Также отметим, что агомелатин благоприятно влиял на три функциональных домена: работу, социальную и семейную жизнь.

В более продолжительном 6-месячном многоцентровом исследовании оценивали эффективность

и переносимость агомелатина не только для купирования, но и для профилактики рецидива ГТР [44]. Пациенты с ГТР, у которых удалось добиться ответа на 16-недельный курс терапии агомелатином в дозе 25–50 мг/сут, были рандомизированы для продолжения терапии агомелатином ($n = 113$) или плацебо ($n = 114$) в течение 26 недель. Основным оцениваемым параметром являлось время до рецидива в течение этого периода поддерживающей терапии. В итоге доля пациентов в группе агомелатина, у которых наблюдался рецидив, оказалась значительно ниже, чем в группе плацебо (19,5 % против 30,7 %, $p = 0,046$), а риск рецидива с течением времени для пациентов, получавших агомелатин, снижался на 41,8 % ($p = 0,582$). Кроме того, агомелатин был эффективнее плацебо в предотвращении рецидива в субпопуляции пациентов с более тяжелыми проявлениями ГТР (рис. 5).

Представленные данные указывают на перспективность применения агомелатина для длительного лечения ГТР.

Во всех РКИ переносимость агомелатина сопоставима с таковой у плацебо, без возникновения симптоматики отмены при прекращении приема препарата. Различий по числу пациентов, у которых отмечались связанные с терапией НЯ, между группами агомелатина и плацебо не было. Кроме того, не было таких различий и между группами, принимавшими агомелатин в дозах 25 и 50 мг. Клинически значимых различий между группами и изменений от исходных значений по биохимическим и гематологическим параметрам во время исследования не наблюдалось.



Большинство НЯ (головокружение, тошнота) расценены авторами как легкие или умеренные [42–44]. При длительной терапии ГТР переносимость агомелатина также расценивалась как хорошая, каких-либо симптомов отмены не наблюдалось [44]. В дальнейшем отсутствие симптомов отмены также было подтверждено после прекращения терапии агомелатином через 42 недели лечения [44]. Это соответствует ранее проведенным исследованиям агомелатина при терапии депрессий [33–35], а также потенциально объясняет высокую приверженность пациентов терапии [36–39].

Применение эсциталопрама при ГТР сопровождалось более высокой частотой НЯ по сравнению с агомелатином и плацебо. В группах агомелатина и плацебо была схожей частота головной боли (7,2 и 7,6 % соответственно) и назофарингита (4,3 и 5,3 % соответственно). В группе эсциталопрама доля пациентов с назофарингитом составила 5,7 %, а головная боль и диарея отмечались у 12,8 и 6,4 % пациентов соответственно [7].

После успешного завершения серии РКИ по изучению эффективности и переносимости агомелатина при ГТР препарат был включен в метааналитические обзоры.

В метаанализе, посвященном эффективности агомелатина в дозах 25–50 мг при ГТР [45], объединены данные трех РКИ. В анализы включены 669 пациентов (340 получали агомелатин; 329 — плацебо). По сравнению с группой плацебо в группе агомелатина наблюдалось значительное снижение общего балла по HAM-A на неделе 12 (разница между группами: $6,30 \pm 2,51$, $p = 0,012$). Также обнаруже-

ны значительные эффекты в отношении изменений симптоматики по шкале HAM-A (67,1 % пациентов, получавших агомелатин, по сравнению с 32,5 % пациентов на плацебо) и ремиссии симптоматики (38,8 % пациентов, получавших агомелатин, по сравнению с 17,3 % на плацебо). По сравнению с плацебо на неделе 12 наблюдалась значимая разница в пользу группы, получавшей агомелатин, в отношении функционального ответа по шкале самооценки депрессии Цунга (англ. *Zung Self-Rating Depression Scale*, SDS) ($5,11 \pm 1,81$, $p = 0,005$). Кроме того, значимые эффекты были обнаружены в отношении функционального ответа по шкале SDS (79,1 % пациентов, получавших агомелатин, по сравнению с 43,2 % пациентов, получавших плацебо) и функциональной ремиссии пациентов (55,2 % пациентов, получавших агомелатин, по сравнению с 25,4 % пациентов, получавших плацебо). Все результаты оценок тревожности и функциональных нарушений были подтверждены в субпопуляции пациентов с более тяжелой степенью тревожности (HAM-A ≥ 25). Значимые различия в пользу агомелатина по сравнению с плацебо были обнаружены по всем подшкалам: для рабочего функционирования разница между плацебо и агомелатином составила $1,78 \pm 0,64$ баллов (95%-ный ДИ 0,53–3,02, $p = 0,005$); для социального функционирования разница между плацебо и агомелатином — $1,80 \pm 0,68$ баллов (95%-ный ДИ 0,46–3,13, $p = 0,008$); а для семейного/домашнего функционирования разница между плацебо и агомелатином составила $1,77 \pm 0,67$ баллов (95%-ный ДИ 0,46–3,07, $p = 0,008$). В группе агомелатина функционального ответа удалось достичь у 187

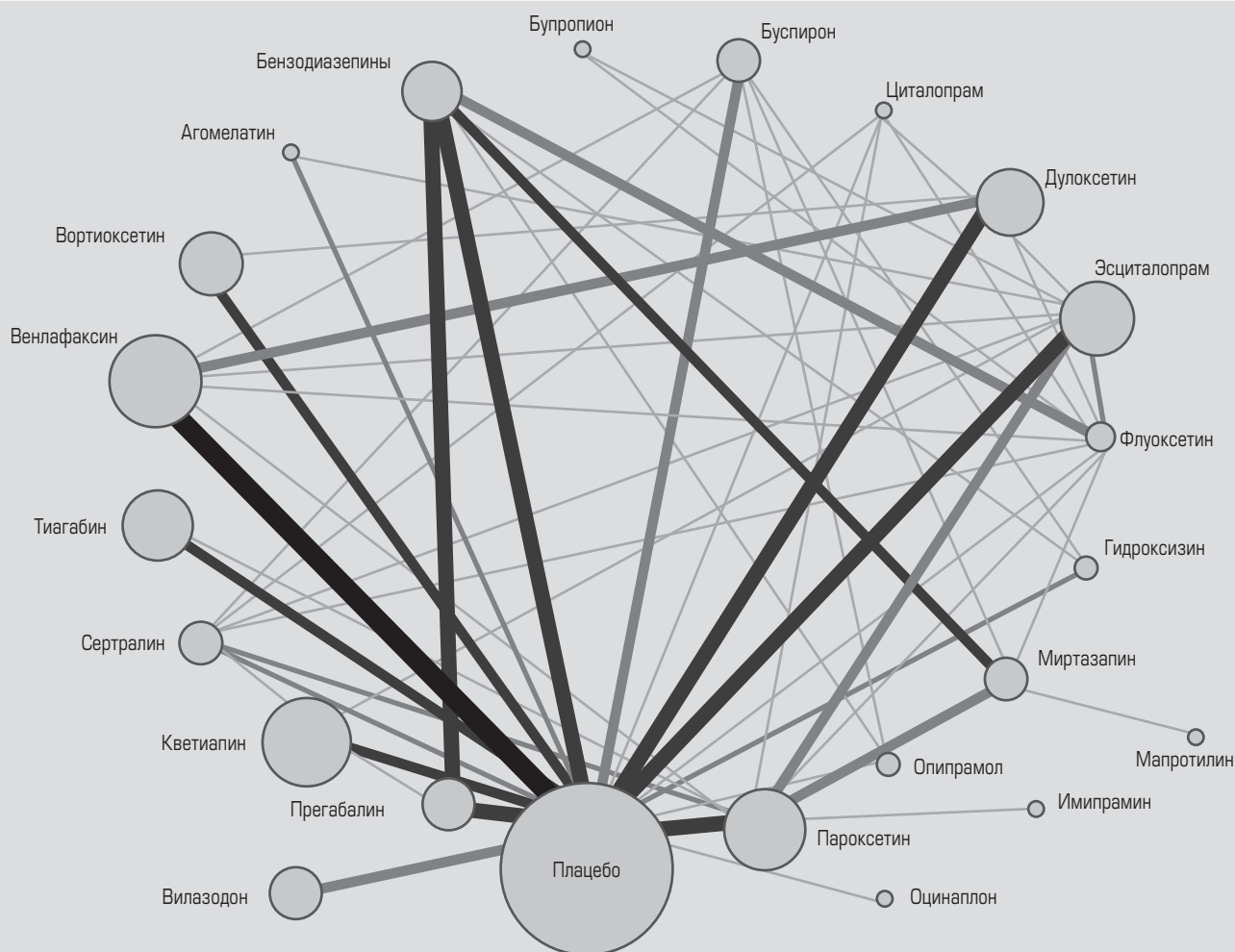


Рисунок 6. Сетевой метаанализ доступных сравнений (ширина линий пропорциональна количеству исследований, включающих каждую пару видов терапии (прямых сравнений); размер круга пропорционален общему числу пациентов по каждому виду терапии) [46]

Figure 6. Network meta-analysis of available comparisons (the width of the lines is proportional to the number of studies involving each pair of therapies (direct comparisons); the size of the circle is proportional to the total number of patients for each type of therapy) [46]

из 241 пациента (77,6 %) по сравнению со 101 из 245 пациентов (41,2 %) в группе плацебо; значимая разница между плацебо и агомелатином ($33,17 \pm 10,98\%$, 95%-ный ДИ 11,65–54,69, $p = 0,003$). Функциональной ремиссии удалось достичь у 54,4 % пациентов в группе агомелатина по сравнению с 23,7 % в группе плацебо при значимой разнице между плацебо и агомелатином ($30,56 \pm 4,60\%$, 95%-ный ДИ 21,55–39,57, $p < 0,001$).

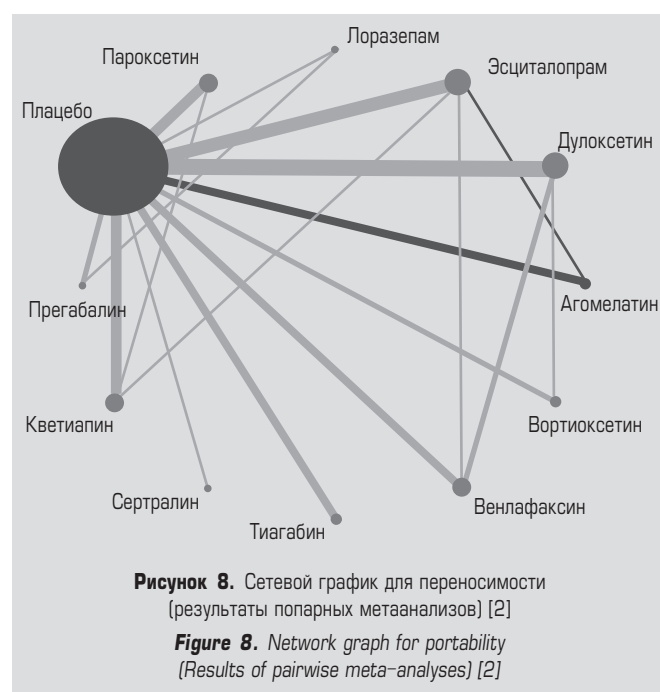
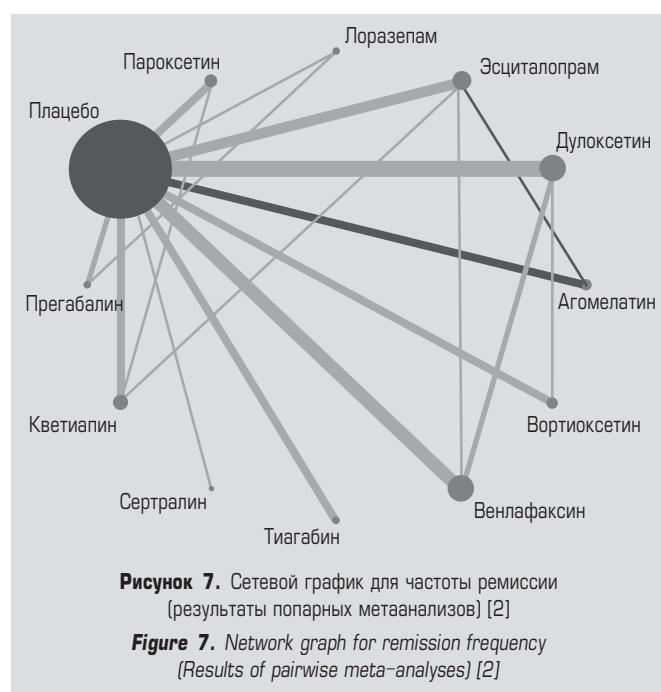
Проведенный анализ подтвердил клинические данные о существенной и быстрой эффективности агомелатина в лечении симптомов тревоги и функциональных нарушений при ГТР.

А. Slee с соавторами (2019) выполнили систематический обзор и сетевой метаанализ PROSPERO на основании 89 РКИ у взрослых амбулаторных пациентов с ГТР, которые охватывали 25 441 пациента, рандомизированных для приема 22 различных препаратов или плацебо [46]. Агомелатин, миртазапин, сертралин и флуоксетин оказались эффективными

и хорошо переносимыми, однако результаты по этим препаратам были ограничены небольшими размерами выборок. Агомелатин по приемлемости терапии превосходил ряд препаратов, включая бензодиазепины, кветиапин и пароксетин. Прямые сравнения представлены в виде сетевой диаграммы (рис. 6).

В другой систематический обзор и сетевой метаанализ слепых РКИ, в которых получены данные о достижении ремиссии у взрослых пациентов, получавших фармакотерапию по поводу ГТР, были включены 30 исследований с участием 13 338 пациентов [2]. По такому параметру, как частота ремиссий, агомелатин превосходил плацебо (отношение шансов 2,70, 95%-ный ДИ 1,74–4,19, рис. 7). В исследованиях прямого сравнения было выявлено превосходство агомелатина и венлафаксина над вортиоксетином.

По такому параметру, как переносимость, агомелатин, сертралин и вортиоксетин были сравнимы с плацебо (рис. 8).



Обсуждение

Таким образом, на основании РКИ и метаанализов, проведенных за последние 15 лет, можно утверждать, что агомелатин обладает высокой эффективностью как для купирующего, так и для длительного противорецидивного лечения ГТР.

В клиническом плане убедительно доказано положительное влияние агомелатина в отношении таких параметров, как клинический ответ, ремиссия симптоматики и обусловленные ГТР функциональные нарушения. При этом, в то время как большинство антидепрессантов при терапии ГТР влияют преимущественно на психические, а не на соматические проявления по HAM-A, агомелатин эффективен в отношении обеих групп симптомов тревоги, в особенности соматических. Также особенно полезными при лечении ГТР представляются благоприятные эффекты агомелатина в отношении сна. Кроме того, во всех исследованиях обнаруживается наибольшая эффективность агомелатина в отдельной субпопуляции пациентов с наиболее тяжелой выраженностью ГТР (HAM-A ≥ 25 , CGI-S ≥ 5).

Важно отметить, что агомелатин во всех выборках положительно влияет на три функциональных домена — работу, социальную и семейную жизнь, что говорит о широком спектре клинически значимых эффектов, уменьшающих проявления ГТР и улучшающих функциональные возможности.

По результатам анализа безопасности переносимость агомелатина соответствует таковой у плацебо, без возникновения симптоматики отмены при прекращении приема препарата [47, 48] и сексуальных дисфункций [49, 50]. Это способствует повышению удержания пациентов на длительной терапии.

Заключение

Совокупно агомелатин по приемлемости терапии у пациентов с ГТР превосходит ряд препаратов, включая эсциталопрам (по переносимости), бензодиазепины, кветиапин и пароксетин. Появление у агомелатина нового показания, основанного на результатах мультицентровых плацебо-контролируемых РКИ и метаанализах, открывает дополнительные перспективы для повышения эффективности и переносимости терапии ГТР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wittchen H.U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15 (4). – Pp. 357–376. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.012>
2. Kong W., Deng H., Wan J., Zhou Y., Zhou Y., Song B., Wang X. Comparative remission rates and tolerability of drugs for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 580858. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580858>
3. Yu W., Singh S.S., Calhoun S., Zhang H., Zhao X., Yang F. Generalized anxiety disorder in urban China: Prevalence, awareness, and disease burden // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 234. – Pp. 89–96. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.012>
4. Etkin A., Prater K.E., Schatzberg A.F. et al Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2009. – Vol. 66 (12). – Pp. 1361–1372.
5. Nutt D., Argyropoulos S., Hood S., Potokar J. Generalized anxiety disorder: A comorbid disease // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16, suppl. 2. – Pp. S109–S118.
6. Roberge P., Normand-Lauziere F., Raymond I. et al. Generalized anxiety disorder in primary care: Mental health services use and treatment adequacy // *BMC Earm Pract.* – 2015. – Vol. 16. – Art. 146. – <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0358-y>
7. Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurology and Therapy.* – 2021. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
8. Stein D.J., Ahokas A., Márquez M.S., Höschl C., Oh S., Jarema M., Avedisova A.S., Albaran Cr., Olivier V. Agomelatine in generalized anxiety disorder: An active comparator and placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (4). – Pp. 362–368. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08433>
9. Jackson J.L., Houston J.S., Hanling S.R. et al. Clinical predictors of mental disorders among medical outpatients // *Arch Intern Med.* – 2001. – Vol. 161 (6). – Pp. 875–879. – <https://doi.org/10.1001/archint.161.6.875PMdbeu>
10. Andrews G., Slade T. The classification of anxiety disorders in ICD-10 and DSM-IV: a concordance analysis // *Psychopathology.* – 2002. – Vol. 35 (2–3). – Pp. 100–106. – <https://doi.org/10.1159/000065127PubMed>
11. Papadimitriou G.N., Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders // *Int Rev Psychiatry.* – 2005. – Vol. 17 (4). – Pp. 229–236. – <https://doi.org/10.1080/095402605001045Pu2b4dMe>
12. Rickels K., Schweizer E. The spectrum of generalised anxiety in clinical practice: the role of short-term, intermittent treatment // *Br J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 34. – Pp. 49–54.
13. Stein D.J., Ahokas A., Jarema M., Avedisova A.S., Vavrusova L., Chaban O., Gruget C., Olivier V., Picarel-Blanchot F., de Bodinat C. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2017. – Vol. 27 (5). – Pp. 526–537. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.02.007>
14. Stein D.J., Khoo J.P., Ahokas A., Jarema M., Van Ameringen M., Vavrusova L., Höschl C., Bauer M., Bitter I., Mosolov S.N., Olivier V., Matharan S., Picarel-Blanchot F., de Bodinat C. 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) versus escitalopram (10–20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2018. – Vol. 28 (8). – Pp. 970–979. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.05.006>
15. Norton P.J., Temple S.R., Pettit J.W. Suicidal ideation and anxiety disorders: elevated risk or artifact of comorbid depression? // *J Behav Ther Exp Psychiatry.* – 2008. – Vol. 39 (4). – Pp. 515–525. – <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.10.010>
16. Haby M.M., Donnelly M., Corry J., Vos T. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: A meta-regression of factors that may predict outcome // *Aust N.Z.J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 40. – Pp. 9–19.
17. Kessler R.C., Brandenburg N., Lane M. et al. Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from the National Comorbidity Survey Replication // *Psychol Med.* – 2005. – Vol. 35 (7). – Pp. 1073–1082. – <https://doi.org/10.1017/S003329150045783PbudMe>
18. Wittchen H.U. Generalized anxiety disorder: Prevalence, burden, and cost to society // *Depress Anxiety.* – 2002. – Vol. 16 (4). – Pp. 162–171. – <https://doi.org/10.1002/da.10506PMuebd>
19. Doyle A.C., Pollack M.H. Establishment of remission criteria for anxiety disorders // *J Clin Psychiatr.* – 2003. – Vol. 64, suppl. 15. – Pp. 40–45.
20. Baldwin D.S., Waldman S., Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2011. – Vol. 14. – Pp. 697–710. – <https://doi.org/10.1017/s1461145710001434>
21. Tyrer P., Baldwin D. Generalised anxiety disorder // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – Pp. 2156–2166. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)9865-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)9865-6)

REFERENCES

1. Wittchen H.U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15 (4). – Pp. 357–376. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.012>
2. Kong W., Deng H., Wan J., Zhou Y., Song B., Wang X. Comparative remission rates and tolerability of drugs for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 580858. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580858>
3. Yu W., Singh S.S., Calhoun S., Zhang H., Zhao X., Yang F. Generalized anxiety disorder in urban China: Prevalence, awareness, and disease burden // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 234. – Pp. 89–96. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.012>
4. Etkin A., Prater K.E., Schatzberg A.F. et al Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2009. – Vol. 66 (12). – Pp. 1361–1372.
5. Nutt D., Argyropoulos S., Hood S., Potokar J. Generalized anxiety disorder: A comorbid disease // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16, suppl. 2. – Pp. S109–S118.
6. Roberge P., Normand-Lauziere F., Raymond I. et al. Generalized anxiety disorder in primary care: Mental health services use and treatment adequacy // *BMC Earm Pract.* – 2015. – Vol. 16. – Art. 146. – <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0358-y>
7. Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurology and Therapy.* – 2021. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
8. Stein D.J., Ahokas A., Márquez M.S., Höschl C., Oh S., Jarema M., Avedisova A.S., Albaran Cr., Olivier V. Agomelatine in generalized anxiety disorder: An active comparator and placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (4). – Pp. 362–368. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08433>
9. Jackson J.L., Houston J.S., Hanling S.R. et al. Clinical predictors of mental disorders among medical outpatients // *Arch Intern Med.* – 2001. – Vol. 161 (6). – Pp. 875–879. – <https://doi.org/10.1001/archint.161.6.875PMdbeu>
10. Andrews G., Slade T. The classification of anxiety disorders in ICD-10 and DSM-IV: a concordance analysis // *Psychopathology.* – 2002. – Vol. 35 (2–3). – Pp. 100–106. – <https://doi.org/10.1159/000065127PubMed>
11. Papadimitriou G.N., Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders // *Int Rev Psychiatry.* – 2005. – Vol. 17 (4). – Pp. 229–236. – <https://doi.org/10.1080/095402605001045Pu2b4dMe>
12. Rickels K., Schweizer E. The spectrum of generalised anxiety in clinical practice: the role of short-term, intermittent treatment // *Br J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 34. – Pp. 49–54.
13. Stein D.J., Ahokas A., Jarema M., Avedisova A.S., Vavrusova L., Chaban O., Gruget C., Olivier V., Picarel-Blanchot F., de Bodinat C. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2017. – Vol. 27 (5). – Pp. 526–537. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.02.007>
14. Stein D.J., Khoo J.P., Ahokas A., Jarema M., Van Ameringen M., Vavrusova L., Höschl C., Bauer M., Bitter I., Mosolov S.N., Olivier V., Matharan S., Picarel-Blanchot F., de Bodinat C. 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) versus escitalopram (10–20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2018. – Vol. 28 (8). – Pp. 970–979. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.05.006>
15. Norton P.J., Temple S.R., Pettit J.W. Suicidal ideation and anxiety disorders: elevated risk or artifact of comorbid depression? // *J Behav Ther Exp Psychiatry.* – 2008. – Vol. 39 (4). – Pp. 515–525. – <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.10.010>
16. Haby M.M., Donnelly M., Corry J., Vos T. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: A meta-regression of factors that may predict outcome // *Aust N.Z.J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 40. – Pp. 9–19.
17. Kessler R.C., Brandenburg N., Lane M. et al. Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from the National Comorbidity Survey Replication // *Psychol Med.* – 2005. – Vol. 35 (7). – Pp. 1073–1082. – <https://doi.org/10.1017/S003329150045783PbudMe>
18. Wittchen H.U. Generalized anxiety disorder: Prevalence, burden, and cost to society // *Depress Anxiety.* – 2002. – Vol. 16 (4). – Pp. 162–171. – <https://doi.org/10.1002/da.10506PMuebd>
19. Doyle A.C., Pollack M.H. Establishment of remission criteria for anxiety disorders // *J Clin Psychiatr.* – 2003. – Vol. 64, suppl. 15. – Pp. 40–45.
20. Baldwin D.S., Waldman S., Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2011. – Vol. 14. – Pp. 697–710. – <https://doi.org/10.1017/s1461145710001434>
21. Tyrer P., Baldwin D. Generalised anxiety disorder // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – Pp. 2156–2166. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)9865-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)9865-6)

22. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 2. – С. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
23. Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. Минздрав РФ. – М., 2021. – 101 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/457_2 (дата обращения 12.07.2024).
24. Костюкова Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство: основы диагностики, терапии и специфические для России проблемы // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 2. – С. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
25. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 2. – С. 24–28.
26. Gould R.A., Otto M.W., Pollack M.H., Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis // Behav Ther. – 1997. – Vol. 28. – Pp. 285–305. – [https://doi.org/10.1016/s0005-7894\(97\)80048-2](https://doi.org/10.1016/s0005-7894(97)80048-2)
27. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: Management. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG113> (accessed January 26, 2011).
28. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P., Liu Y., Cheng Z., Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31793-8)
29. Медведев В.Э., Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А., Паршакова Е.С. Генерализованное тревожное расстройство: анатомические и функциональные особенности головного мозга. Авиандр – новые возможности терапии // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2024. – № 2. – С. 14–20.
30. Buoli M., Caldiroli A., Caletti E. et al. New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder // Expert Opin Pharmacother. – 2013. – Vol. 14 (2). – Pp. 175–184.
31. Pollack M.H. Refractory generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 32–38.
32. Kapczinski F., Lima M.S., Souza J.S. et al. Antidepressants for generalized anxiety disorder // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – CD003592.
33. Montgomery S.A., Kennedy S.H., Burrows G.D. et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: A randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study // Int Clin Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 19. – Pp. 271–280.
34. Аведисова А.С., Захарова К.В., Марачев М.П. Эффективность препарата агомелатин (Вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства. Результаты наблюдательной программы «ДЖАЗ» // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2013. – № 6. – С. 14–22.
35. Мосолов С.Н. Хронобиологическая теория аффективных расстройств. – М.: АВАНПОРТ, 2014. – 352 с.
36. Петелин Д.С., Нийноя И.В., Сорокина О.В. и др. Терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства: результаты наблюдательного исследования эффективности и переносимости агомелатина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13 (6). – С. 48–54. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-48-54>
37. Kennedy S.H., Avedisova A., Gimé nez-Montesinos N. et al. A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25–50 mg) in patients with major depressive disorder // European Neuropsychopharmacology. – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 553–563.
38. Гушанская Е.В., Фролова В.И., Медведев В.Э. Терапия тревожной депрессии (опыт применения Вальдоксана) // Журнал психиатрии и психофармакотерапии. – 2015. – № 1. – С. 17–21.
39. Медведев В.Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – Vol. 118 (11). – С. 109–117. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118111109>
40. Чернова Е.В., Кожечкина О.В., Тер-Исраелян А.Ю. и др. Эффективность и переносимость агомелатина (Вальдоксан) при терапии эндогенных депрессий в условиях дневного стационара // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2016. – № 10. – С. 43–46. – <https://doi.org/10.17116/jnevro201611610143-46>
41. Kennedy S.H., Avedisova A., Belaidi C. et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months // European Neuropsychopharmacology. – 2016. – Vol. 26, no. 2. – Pp. 378–389. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.09.006>
42. Медведев В.Э., Котова О.В., Палин А.В., Михеева О.В., Акарачкова Е.С. Агомелатин: фармакологический профиль, возможности применения, преимущества // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16 (4). – С. 103–110. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-103-110>
22. Neznanov N.G., Martynihin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika i terapija trevoznyh rasstrojstv v Rossijskoj Federacii: rezul'taty oprosa vrachej-psihiatrov // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2017. – № 2. – S. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
23. Generalizovannoe trevoznoe rasstrojstvo. Klinicheskie rekomendacii. Vroslye. Jelektronnoe izdanie. Minzdrav RF. – M., 2021. – 101 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/457_2 (data obrashhenija 12.07.2024).
24. Kostjukova E.G. Generalizovannoe trevoznoe rasstrojstvo: osnovy diagnostiki, terapii i specificheskie dlja Rossii problemy // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – S. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
25. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Algoritm biologicheskoj terapii generalizovannogo trevoznoho rasstrojstva // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2015. – № 2. – S. 24–28.
26. Gould R.A., Otto M.W., Pollack M.H., Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis // Behav Ther. – 1997. – Vol. 28. – Pp. 285–305. – [https://doi.org/10.1016/s0005-7894\(97\)80048-2](https://doi.org/10.1016/s0005-7894(97)80048-2)
27. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: Management. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG113> (accessed January 26, 2011).
28. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P., Liu Y., Cheng Z., Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31793-8)
29. Medvedev V.Je., Kotova O.V., Akarachkova E.S., Beljaev A.A., Parshakova E.S. Generalizovannoe trevoznoe rasstrojstvo: anatomicheskie i funkcionalnye osobennosti golovnoho mozga. Aviandr – novye vozmozhnosti terapii // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – S. 14–20.
30. Buoli M., Caldiroli A., Caletti E. et al. New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder // Expert Opin Pharmacother. – 2013. – Vol. 14 (2). – Pp. 175–184.
31. Pollack M.H. Refractory generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 32–38.
32. Kapczinski F., Lima M.S., Souza J.S. et al. Antidepressants for generalized anxiety disorder // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – CD003592.
33. Montgomery S.A., Kennedy S.H., Burrows G.D. et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: A randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study // Int Clin Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 19. – Pp. 271–280.
34. Avedisova A.S., Zaharova K.V., Marachev M.P. Jefferktivnost' preparata agomelatin (Val'doksan) pri lechenii pacientov s trevoznoj depressiej v ramkah bol'shogo depressivnogo rasstrojstva. Rezul'taty observacionnoj programmy «DZhAZ» // Psihiatrija i psihofarmakoterapija imeni P.B. Gannushkina. – 2013. – № 6. – S. 14–22.
35. Mosolov S.N. Hronobiologicheskaja teorija affektivnyh rasstrojstv. – M.: AVANPORT, 2014. – 352 s.
36. Petelin D.S., Nijnioja I.V., Sorokina O.V. i dr. Terapija smeshannogo trevoznoho i depressivnogo rasstrojstva: rezul'taty observacionnogo issledovanija jefferktivnosti i perenosimosti agomelatina // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2021. – T. 13 (6). – S. 48–54. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-48-54>
37. Kennedy S.H., Avedisova A., Gimé nez-Montesinos N. et al. A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25–50 mg) in patients with major depressive disorder // European Neuropsychopharmacology. – 2014. – T. 24, № 4. – S. 553–563.
38. Gushanskaja E.V., Frolova V.I., Medvedev V.Je. Terapija trevoznoj depressii (opyt primeneniya Val'doksana) // Zhurnal psihiatrii i psihofarmakoterapii. – 2015. – № 1. – S. 17–21.
39. Medvedev V.Je. Jefferktivnost' i perenosimost' sovremennyh antidepressantov: rezul'taty setevykh metaanalizov i rossijskij opyt // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2018. – Vol. 118 (11). – S. 109–117. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118111109>
40. Chernova E.V., Kozhechkina O.V., Ter-Israelean A.Ju. i dr. Jefferktivnost' i perenosimost' agomelatina (Val'doksan) pri terapii jendogennoj depressii v uslovija dnevnogo stacionara // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2016. – № 10. – S. 43–46. – <https://doi.org/10.17116/jnevro201611610143-46>
41. Kennedy S.H., Avedisova A., Belaidi C. et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 2 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months // European Neuropsychopharmacology. – 2016. – Vol. 26, no. 2. – Pp. 378–389. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.09.006>
42. Medvedev V.Je., Kotova O.V., Palin A.V., Miheeva O.V., Akarachkova E.S. Agomelatin: farmakologicheskij profil', vozmozhnosti primeneniya, preimushhestva // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2024. – T. 16 (4). – S. 103–110. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-103-110>

43. Stein D.J., Ahokasy A.A., de Bodinat Ch. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28 (5). – Pp. 561–566. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318184ff5b>
44. Stein D.J., Ahokas A., Albarran C., Olivier V., Allgulander C. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (7). – Pp. 1002–1008. – <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07493>
45. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F., Olivier V., van Ameringen M. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: A meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (3). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01583-9>
46. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P., Liu Y., Cheng Z., Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. Vol. 393 (10173). – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
47. Quilichini J.B., Revet A., Garcia P., Bouquié R., Hamard J., Yroni A., Montastruc F. Comparative effects of 15 antidepressants on the risk of withdrawal syndrome: A real-world study using the WHO pharmacovigilance database // *J Affect Disord.* – 2022. – Vol. 297. – Pp. 189–193. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.041>
48. Хасанова А.К., Мосолов С.Н. Синдромом отмены приема антидепрессантов (алгоритм профилактики и коррекции) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – № 2. – С. 37–47. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.15.79.005>
49. Montejo A.L., Prieto N., de Alarcón R., Casado-Espada N., de la Iglesia J., Montejo L. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: A clinical approach // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8 (10). – Art. 1640. – <https://doi.org/10.3390/jcm8101640>
50. Салахова А.И., Ягубов М.И. Сексуальная дисфункция при применении антидепрессантов у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами (алгоритм ведения и коррекции) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 2. – С. 56–67. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>
43. Stein D.J., Ahokasy A.A., de Bodinat Ch. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28 (5). – Pp. 561–566. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318184ff5b>
44. Stein D.J., Ahokas A., Albarran C., Olivier V., Allgulander C. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (7). – Pp. 1002–1008. – <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07493>
45. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F., Olivier V., van Ameringen M. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: A meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (3). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01583-9>
46. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P., Liu Y., Cheng Z., Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. Vol. 393 (10173). – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
47. Quilichini J.B., Revet A., Garcia P., Bouquié R., Hamard J., Yroni A., Montastruc F. Comparative effects of 15 antidepressants on the risk of withdrawal syndrome: A real-world study using the WHO pharmacovigilance database // *J Affect Disord.* – 2022. – Vol. 297. – Pp. 189–193. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.041>
48. Hasanova A.K., Mosolov S.N. Sindromom otmeny priema antidepressantov (algoritm profilaktiki i korrekcii) // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2023. – № 2. – С. 37–47. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.15.79.005>
49. Montejo A.L., Prieto N., de Alarcón R., Casado-Espada N., de la Iglesia J., Montejo L. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: A clinical approach // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8 (10). – Art. 1640. – <https://doi.org/10.3390/jcm8101640>
50. Salahova A.I., Jagubov M.I. Seksual'naja disfunkcija pri primenenii antidepressantov u pacientov s trevozhnymi i depressivnymi rasstrojstvami (algoritm vedenija i korrekcii) // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2024. – № 2. – С. 56–67. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>