Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева, 2026, Т. 60, № 5, с. 57-69, http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-5-1430

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology, 2026, Vol. 60, no 5, pp. 57-69, http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-5-1430

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности агомелатина при синдроме зависимости от алкоголя с коморбидной депрессией

Рыбакова К.В.[1], Вязова А.И.[1], Гончаров О.В.[1], Скурат Е.П.[1], Березина А.А.[1], Климанова С.Г.[1], Рерих Д.С. [1], Крупицкий Е.М.[1,2]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

[2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Актуальность. Коморбидность синдрома зависимости от алкоголя (СЗА) и психических расстройств широко распространена: депрессия, ангедония, расстройства сна повышают риск рецидива. Цель исследования — оценить эффективность и переносимость агомелатина для лечения СЗА с сопутствующей депрессией. Материалы и методы. В 26-недельное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включено 100 больных СЗА с депрессией. Основная группа (ОГ, n=50) получала агомелатин 25 мг/ночь, контрольная группа (КГ, n=50) — плацебо. Обе группы еженедельно получали стандартизованное наркологическое консультирование. Еженедельно проводились: контроль потребления алкоголя методом ретроспективного анализа, оценка влечения к алкоголю, депрессии, ангедонии, тревоги, субъективных и объективных характеристик сна. Результаты. Анализ выживаемости Каплана-Мейера показал значимо более высокие показатели удержания больных в программе лечения в ОГ по сравнению с КГ (12,34 недели (95% ДИ: 11,48–13,20) vs. 8,14 недели (95% ДИ: 7,01–9,27), p<0,001). В ОГ среднесуточное потребление алкоголя было значимо ниже (F=16,37; p<0,001), количество дней тяжелого пьянства меньше (0,14 ± 0,48 vs. 0,26 ± 0,64; F=8,11; p=0,004), чем в КГ. В ОГ отмечалось значимо более выраженное снижение: влечения к алкоголю (Пенсильванская, Обсессивно-компульсивная, визуально-аналоговая шкалы): 1,83 ± 3,15 vs. 9,68 ± 3,78, F=1866,7; 4,21 ± 7,80 vs. 22,65 ± 9,75, F=1259,3; 6,93 ± 11,56 vs. 45,49 ± 25,16, F=2267,0; p<0,001; депрессии (MADRS), тревоги (HARS), ангедонии (шкала Фергюсона) и астении (MFI-20): 8,52 ± 7,78 vs. 15,36 ± 5,00; 9,33 ± 8,59 vs. 16,95 ± 6,10; 1,02 ± 0,82 vs. 1,67 ± 0,55; 1,10 ± 0,87 vs. 1,83 ± 0,57; 82,86 ± 32,44 vs. 116,24 ± 19,92; p<0,001. В ОГ субъективные параметры сна (Питсбургский опросник качества сна, индекс тяжести инсомнии, шкала дисфункциональных убеждений в отношении сна) были значимо лучше (15,11±12,64 vs. 26,75±6,91, F=817,2; 8,57±7,01 vs. 15,94±4,40, F=840,0; 100,23±24,28 vs. 124,46±14,82, F=634,4; p<0,001). В ОГ общая длительность сна (6,80 ± 0,90 ч vs. 5,16 ± 1,38 ч; p < 0,001) и фаза медленного сна (5,24 ± 0,97 ч vs. 3,40 ± 1,15 ч; p < 0,001) были продолжительнее, чем в КГ. Частота нежелательных явлений в ОГ и КГ не различалась (p=0,357). В ОГ зарегистрировано устойчивое и более значимое, чем в КГ повышение уровней АЛТ (37,21 ± 10,87 Ед/л vs. 25,42 ± 8,72 Ед/л; F = 443,02; p < 0,001) и АСТ (36,35 ± 10,47 Ед/л vs. 24,49 ± 8,11 Ед/л; F = 488,42; p < 0,001). Заключение. Агомелатин в дозе 25 мг/сутки эффективен в терапии СЗА с коморбидной депрессией.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, агомелатин, депрессия, ангедония, нарушения сна, рецидив алкогольной зависимости

Информация об авторах:

Рыбакова Ксения Валерьевна — e-mail: kvrybakova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-1797-1121

Вязова Анастасия Игоревна — e-mail: tni.spb@mail.ru

Гончаров Олег Валерьевич — e-mail: ovg2804@gmail.com; https://orcid.org/000000-03-2110-5525

Скурат Евгения Петровна — e-mail: skuratevgenia@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8391-4953

Березина Анна Андреевна — e-mail: aneta.berezina@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5274-0137

Климанова Светлана Георгиевна — e-mail: svetlanagk@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6162-1511

Рерих Данила Сергеевич — e-mail: roedanila@gmail.com; https://orcid.org/009-0001-4256-3835

Крупицкий Евгений Михайлович — e-mail: kruenator@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0529-4525

Как цитировать: Рыбакова К.В., Вязова А.И, Гончаров О.В., Скурат Е.П., Березина А.А., Климанова С.Г., Рерих Д.С., Крупицкий Е.М. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое иссле-

Автор, ответственный за переписку: Рыбакова Ксения Валерьевна — e-mail: kvrybakova@yandex.ru

Corresponding author: Ksenia V. Rybakova — e-mail: kvrybakova@yandex.ru

© Рыбакова К.В., Вязова А.И., Гончаров О.В., Скурат Е.П., Березина А.А., Климанова С.Г., Рерих Д.С., Крупицкий Е.М.

дование эффективности агомелатина при синдроме зависимости от алкоголя с коморбидной депрессией. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2026; 60:5:57-69. http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-5-1430.

Конфликт интересов: Е.М. Крупицкий — заместитель главного редактора.

Double-blind randomized placebo-controlled trial of the efficacy and safety of Agomelatin for alcohol dependence with comorbid depression

Ksenia V. Rybakova[1], Anastasia I. Vyazova[1,] Oleg V. Goncharov[1], Evgenia P. Skurat[1], Anna A. Berezina[1], Svetlana G. Klimanova[1], Danila S. Roerikh[1], Evgeny M. Krupitsky[1,2]
[1]V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia
[2]I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Research article

Summary. **Background.** Comorbidity of alcohol use disorder (AUD) with mental disorders is highly prevalent: depression, anhedonia, and sleep disturbances increase the risk of relapse.

Aim: To study the efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of AUD with comorbid depression. **Methods.** A 26-week double-blind, randomized, placebo-controlled trial enrolled 100 patients with AUD and depression. The agomelatine group (AG, n = 50) received agomelatine 25 mg/night, while the placebo group (PG, n = 50) received placebo. Patients of both groups received weekly addiction counseling. Weekly assessments included: retrospective alcohol consumption monitoring, assessment of alcohol craving, depression, anhedonia, and subjective and objective sleep parameters. **Results.** Kaplan–Meier survival analysis showed significantly higher retention rates in the AG compared to the PG (12,34 weeks, 95% CI: 11,48–13,20 vs. 8,14 weeks, 95% CI: 7,01–9,27, p < 0.001). In the AG, mean daily alcohol consumption was significantly lower (F = 16,37, p < 0.001), and the number of heavy drinking days was fewer (0,14 ± 0,48 vs. 0,26 ± 0,64, F = 8,11, p = 0,004). The AG showed significantly greater reductions in alcohol craving by the Penn Alcohol Craving Scale, ObsessiveCompulsive Drinking Scale, and Visual Analogue Scale (1,83 ± 3,15 vs. 9,68 ± 3,78, F = 1866,7; 4,21 ± 7,80 vs. 22,65 ± 9,75, F = 1259,3; 6.93 ± 11,56 vs. 45,49 ± 25,16, F = 2267,0; all p < 0,001), as well as depression (MADRS), anxiety (HARS), anhedonia (Fergusson scale), and asthenia (MFI20) (8,52 ± 7,78 vs. 15,36 ± 5.00; 9,33 ± 8,59 vs. 16,95 ± 6,10; 1,02 ± 0,82 vs. 1,67 ± 0,55; 1,10 ± 0,87 vs. 1,83 ± 0,57; 82,86 ± 32,44 vs. 116,24 ± 19,92; all p < 0,001). Subjective sleep parameters, assessed by the Pittsburgh Sleep Quality Index, Insomnia Severity Index, and Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale, improved significantly more in the AG (15,11 ± 12,64 vs. 26,75 ± 6,91, F = 817,2; 8,57 ± 7,01 vs. 15,94 ± 4,40, F = 840,0; 100,23 ± 24,28 vs. 124,46 ± 14,82, F = 634,4; all p < 0,001). In the AG, total sleep duration (6,80 ± 0,90 h vs. 5,16 ± 1,38 h, p < 0.001) and slowwave sleep duration (5,24 ± 0,97 h vs. 3,40 ± 1,15 h, p < 0,001) were significantly longer than in the CG. The frequency of adverse events did not differ between groups (p=0,357). In the AG, sustained and significantly greater increase in ALT (37,21 ± 10,87 U/L vs. 25,42 ± 8,72 U/L, F = 443,02, p < 0,001) and AST (36,35 ± 10,47 U/L vs. 24,49 ± 8,11 U/L, F = 488,42, p < 0,001) levels was observed. **Conclusion.** Agomelatine 25 mg/day is an effective treatment for alcohol use disorder with comorbid depression.

***Keywords*:** alcohol dependence, agomelatine, depression, anhedonia, sleep disorders relapse to alcohol dependence, reduction of drinking level.

Information about the authors:
Ksenia V. Rybakova — e-mail: kvrybakova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-1797-1121 Anastasia I. Vyazova — e-mail: tni.spb@mail.ru
Oleg V. Goncharov — e-mail: ovg2804@gmail.com; https://orcid.org/000000-03-2110-5525
Evgenia P. Skurat — e-mail: skuratevgenia@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8391-4953
Anna A. Berezina — e-mail: aneta.berezina@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5274-0137
Svetlana G. Klimanova — e-mail: svetlanagk@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6162-1511
Danila S. Roerikh — e-mail: roedanila@gmail.com; https://orcid.org/009-0001-4256-3835
Evgeny M. Krupitsky — e-mail: kruenator@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0529-4525;

To cite this article: Rybakova KV, Vyazova AI, Goncharov OV, Skurat EP, Berezina AA, Klimanova SG, Roerikh DS, Krupitsky EM. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the efficacy and safety of Agomelatin for alcohol dependence with comorbid depression. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical* **p***sychology.* 2026; 60:5:57-69. http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-5-1430. (In Russ.)

Conflict of interests: Evgeny M. Krupitsky is Deputy Editor-in-Chief

По данным ВОЗ, расстройства, связанные с употреблением алкоголя, в 2019 г. регистрировались у 10,9% населения мира, у 16,1% мужчин и 6% женщин эти расстройства стали причиной смерти [37]. Наивысшие показатели смертности отмечаются в Европейском и Африканском регионах (52,9 и 52,2 на 100 000 соответственно) [37]. Синдром зависимости от алкоголя (СЗА) остаётся одной из ведущих медико-социальных проблем, ассоциированной с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и преждевременной смертностью, которые, однако, можно предупредить. Депрессивные расстройства разной степени выраженности представляют собой наиболее частую коморбидную психическую патологию у пациентов с СЗА [13, 34].

У пациентов с таким нозологическим сочетанием отмечаются более длительные эпизоды подавленного настроения, более частые попытки суицида, более высокая частота фармакорезистентности при назначении стандартной антидепрессивной терапии, а также более высокая частота рецидива алкогольной зависимости в первый месяц после проведения детоксикации [20]. Характерными для клинической картины, как депрессии, так и СЗА являются нарушения сна и ангедония [50]. Расстройства сна и ангедонию у пациентов с СЗА и коморбидной депрессией следует рассматривать не только как отдельные симптомы, но и как самостоятельные прогностически значимые факторы отказа от лечения и рецидива алкогольной болезни [2, 11, 39]. Патофизиологические механизмы формирования СЗА и депрессии до конца неясны. Общим патогенетическим звеном депрессивных расстройств (особенно при наличии сезонного паттерна течения) и СЗА выступают нарушения циркадианной ритмики и дисфункция мелатонинергической системы [22,32].

Проявлением десинхронизации циркадной организации может быть дезорганизация структуры сна (снижение медленноволновой активности, уменьшение латентности сна, изменение соотношения циклов быстрого и медленного сна (REM/non-REM)) [23]. Данные нарушения могут вносить существенный вклад в выраженность ангедонии, которая нередко определяет снижение эффективности и/или отсутствие ответа на антидепрессивную терапию [1,8]. Стандартная фармакотерапия СЗА (налтрексон, налмефен, дисульфирам) направлена на снижение потребления алкоголя и предотвращение рецидивов, но не влияет на коморбидную депрессивную и тревожную симптоматику, нарушения сна и ангедонию. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые традиционно назначаются пациентам с сопутствующей депрессией, не демонстрируют высокой эффективности в устранении ангедонии. Кроме того, СИОЗС могут способствовать усилению ангедонии из-за феномена «эмоционального притупления», вызываемого этими препаратами (emotional blunting) [10,31,38].

В связи с этим, перспективным для исследования препаратом представляется агомелатин — антидепрессант с уникальным мелатонинергическим механизмом действия (агонист MT_1/MT_2-рецепторов и антагонист 5-HT_2C). Агомелатин сочетает тимолептическое, анксиолитическое действие с модулирующим влиянием на циркадные ритмы и структуру сна, в том числе обладает способностью увеличивать общую продолжительность сна без нарушения REM-фазы [47]. Предварительные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности агомелатина при алкогольной зависимости [21], однако количество рандомизированных клинических исследований, оценивающих его способность стабилизировать ремиссию при синдроме зависимости от алкоголя (СЗА) и коморбидной депрессии, остаётся недостаточным [5]. Кроме того, требуется проведение оценки профиля безопасности агомелатина у данной категории больных с учётом его гепатотоксического действия.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования стало изучение эффективности и безопасности применения агомелатина для стабилизации ремиссии у больных с СЗА и коморбидной депрессией.

Методы

Общий дизайн исследования. В рамках двойного слепого плацебо контролируемого исследования 131 пациент с СЗА (по критериям МКБ-10), получали плацебо и наркологическое консультирование для стабилизации ремиссии (согласно руководству по консультированию наркологических больных) [40]. Через 2 недели проводилась оценка уровня депрессии, нарушений сна и побочных явлений для выделения плацебо-респондеров и плацебо-нонреспондеров (lead-in placebo design). Критериями, позволяющими отнести пациентов в группу плацебо-респондеров, считались снижение баллов 1) депрессии до ≤15 баллов по шкале Монтгомери-Асберг (MADRS); 2) инсомнических расстройств до ≤7 по Индексу тяжести инсомнии (ИТИ); 3) появление ≥ 2 нежелательных явлений (кроме аллергических реакций). 100 пациентов плацебо — нонреспондеров, в случайном порядке распределены (рандомизированы) в 2 группы: основная (ОГ, n = 50) получали 25 мг\сутки агомелатина; контрольная (КГ, n = 50 чел) — плацебо.

Общая длительность исследования составила 26 недель: 2 недели плацебо-терапии и 12 недель активной терапии с еженедельными визитами для контроля ремиссии, комплайенса приема препаратов (флюоресцентный рибофлавиновый маркер в моче), психометрических оценок и объективных показателей сна (данные носимых актиграфов), на каждом визите проводилось наркологическое консультирование [40]. Дополнительно исследование включало 12 недель катамнестического наблюдения, на заключительном визите исследования (26 неделя) было обследовано 68% включенных больных.

Испытуемые. ***В исследование включались*** мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет

с отрицательным тестом на алкоголь в выдыхаемом воздухе, с СЗА по критериям МКБ-10, воздерживавшиеся от употребления алкоголя 7 ≥ дней (купированный синдром отмены алкоголя). Дополнительно критериями включения являлось: наличие умеренных коморбидных депрессивных расстройств (MADRS 16 — 34 баллов), низкий суицидальный риск (≤ 2 баллов по Колумбийской шкале серьезности суицидальных намерений (C-SSRS)), любые диссомнические расстройства, сохраняющиеся после купирования синдрома отмены алкоголя (≥ 4 по визуально-аналоговой шкале выраженности нарушений сна (ВАШ)). Для женщин: отсутствие текущей беременности и согласие использовать контрацепцию в период участия в исследовании.

Критерии невключения: прием любых других психотропных препаратов (включая снотворные и мелатонин), депрессивные расстройства тяжелой степени (MADRS > 34 баллов), уровень суицидального риска выше 3 баллов (C-SSRS), выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной системы), психотическое состояние и/или тяжелое психическое заболевание в анамнезе, иная химическая зависимость (кроме табака), иная фармако- или психотерапя в связи СЗА (включая «плацебо-терапию»).

Набор участников и клиническая база. Исследование проведено на базе отдела наркологии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева.

Препараты. Фармацевты в НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева при участии фармацевтического НПО «Биос» (С.-Петербург) диспергировали официнальные капсулы агомелатина и изготовили новые капсулы агомелатина (25 мг) и идентично выглядящее плацебо (крахмал). Во все капсулы добавлялось 50 мг рибофлавина в качестве флюоресцентного маркера для контроля приема препарата (свечение рибофлавина в моче при облучении ультрафиолетом длинной волны 444 нм.

Методы оценки. На визите скрининга всем пациентам проводились клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, обследования на критерии включения/невключения, сбор амамнестических данных.

Общие сведения о пациенте, собираемые в программе исследования на визите скрининга. Социодемографические данные, аддиктивный и психиатрический анамнез, наследственная отягощённость СЗА и психическими расстройствами, анамнестические данные о нарушениях сна, данные о наличии соматических заболеваний и осложнений СЗА. Для верификации диагноза дополнительно использовалось Международное нейропсихиатрическое интервью (MINI) [14,43].

Клиническое обследование. 1). Шкала общего клинического впечатления (CGI) [28]; 2). Методика ретроспективного анализа употребления алкоголя и наркотиков (TLFB) [46]; 3). Регистрация нежелательных явлений; 4). Общий физикальный осмотр.

Психометрическое обследование. 1). Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (ГШТД) [9,51]; 2). Шкала депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) [35]; 3). Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений (C-SSRS) [41]; 4). Шкала тревоги Гамильтона (HARS) [29]; 5). Шкала ангедонии Фергюсона (ШАФ) [7,25]; 6). Оценка влечения к алкоголю по шкалам: а) Обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю (ОКШВА) [5,15]; б) Пенсильванская шкала оценки влечения к алкоголю (ПШВА) [26]; в) Визуальная аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю (ВАШВА) [30]; 7). Субъективная оценка нарушений сна: а) Питтсбургская шкала качества сна (PSQI) [12,19]; б). Индекс тяжести инсомнии (ИТИ) [16]; в). Шкала дисфункциональных убеждений в отношении сна (ШДУС) [36]; 8). Шкала оценки тяжести состояния отмены алкоголя (CIWA-AR) [48]; 9). Оценка качества жизни (SF-36) [18]; 10). Шкала астении (ША; MFI-20) [44,45].

Объективная оценка нарушений сна (динамическая оценка общей длительности сна, длительность быстрой и медленной фаз сна) проводилась по данным наручных актиметров XaomiMiBand 2 (XiaomiInc, Пекин, Китай).

Оценка безопасности терапии. На каждом визите проводился структурированный опрос о нежелательных явлениях (НЯ). На визитах скрининга, рандомизации и завершения исследования проводился контроль аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), еженедельно для объективизации потребления алкоголя определение в крови активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) [4]. Комплайенс (приверженность терапии) на каждом визите оценивали подсчетом непринятых капсул и наличием/отсутствием рибофлавина в моче.

Рандомизация и ослепление. Рандомизация проводилась с помощью генератора случайных чисел. Препараты в закодированных контейнерах выдавались еженедельно с трехнедельным запасом, с соблюдением метода двойного ослепления.

Исключение из исследования. Больные исключались из исследования в случае рецидива алкоголизма (возобновление массивного пьянства (≥4 дней «тяжелого пьянства»: ≥5 стандартных порций для мужчин, ≥4 для женщин)) или пропуска 3 и более визитов подряд.

Статистическая обработка. ***Расчет мощности выборки.*** Опираясь на результаты анализа данных в аналогичных исследованиях, был проведен анализ мощности выборки: для 2-х групп SD1=3,14 и SD2=4,10, δ=4, α=5% ($z_{\alpha/2}$=1.96), мощности 90% (β=10%; z_{β}=1.28). Статистически значимые различия могут быть обнаружены при наличии 50 человек в группе (всего100 человек).

Для ведения базы данных, а также для анализа был использован статистический пакет SPSS. Различия рассматривали как статистически значимые при $p<0,05$. ***Статистический анализ включал*** анализ анамнестических данных, показателей, измеренных в динамике, и анализ побочных эффектов. Нормальность распределения проверялась по Колмагорову-Смирнову. Проведено сравнения групп по следующим показателям: полу, возрасту,

биографическим данным, показателям социального положения и клиническим характеристикам. Для анализа различий между группами были использованы: точный критерий Фишера, непараметрический критерий Манна-Уитни и дисперсионный анализ.

Для анализа психометрических данных, измеряемых в динамике, применялся многофакторный дисперсионный анализ (общая линейная модель) с тестом Бонферрони в качестве апостериорного (post-hoc) теста (независимые переменные — вид терапии и время (неделя) с момента включения в исследование, в качестве зависимых — показатели психометрических шкал и потребления алкоголя). Для сравнения групп по показателям причина завершения программы и оценки эффективности построены таблицы сопряженности, использовался точный критерий Фишера. Для сравнения групп по удержанию в программе лечения и продолжительности ремиссии проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера (межгрупповые сравнения по лог-ранк критерию Мантеля-Кокса).

Для анализа побочных эффектов были построены таблицы частот и применен точный критерий Фишера для оценки значимости межгрупповых различий.

Этические аспекты. Протокол исследования утвержден Локальным Этическим Комитетом при НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева 21.12.2023 года №ЭК-И-63/23.

Результаты

Общее описание хода исследования. Схема проведения исследования представлена на Рис.1.

Анамнестические данные (демографические и клинические). Анамнестические данные (демографические и клинические) приведены в табл. 1. Как видно из таблицы, исследуемые группы больных значимо не различались по основным

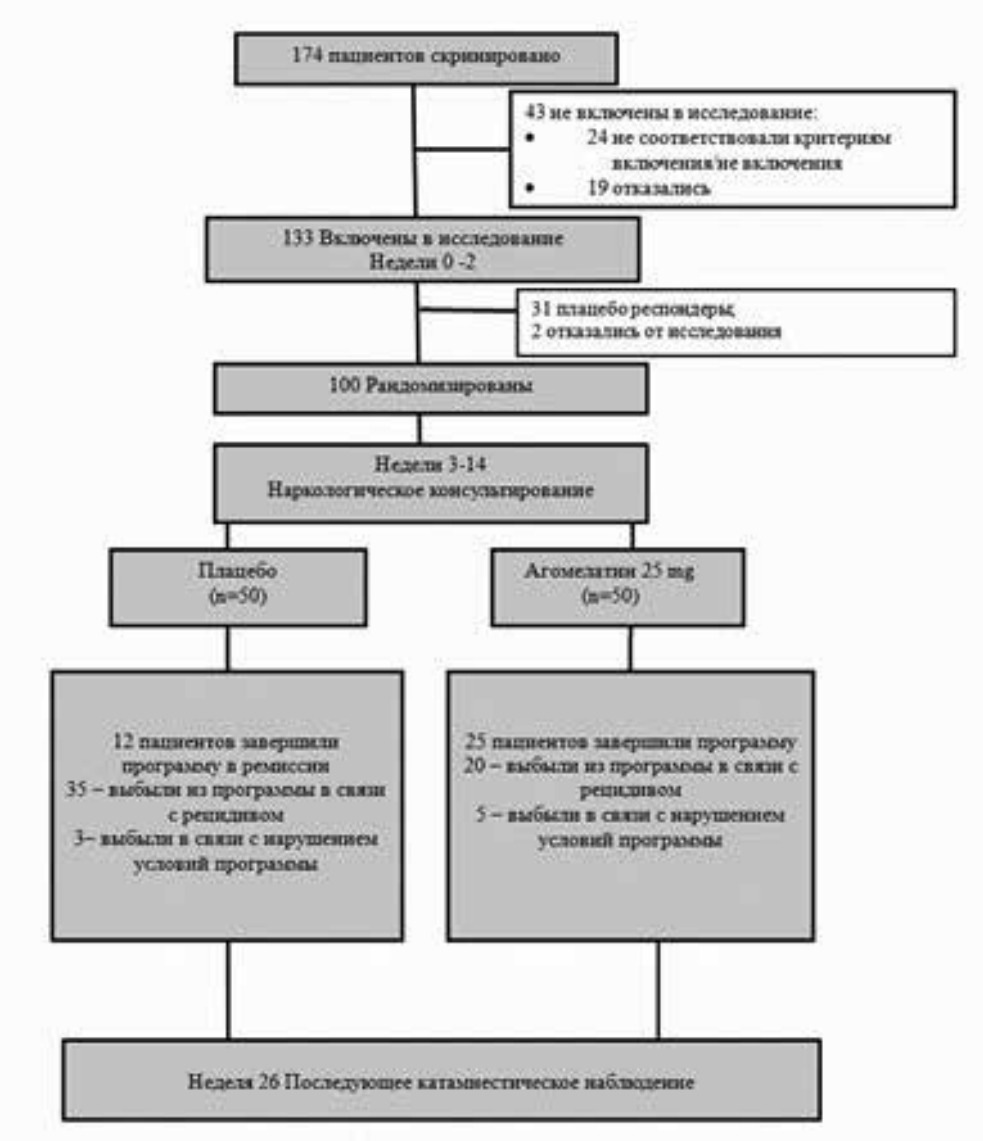

Рис.1. Общая схема исследования
Fig.1. CONSORT Diagram

Таблица 1. Характеристики групп больных алкоголизмом
Table 1. Characteristics of patients with Alcohol Use Disorder

Переменная		Агомелатин (n=50)	Плацебо (n=50)	p
Возраст (полных лет)		39,40 ± 1,46	39,84 ± 1,46	0,832
Пол	Мужчины	29 (58,0%)	38 (76,0%)	0,088*
	Женщины	21 (42,0%)	12 (24,0%)	
Возраст начала эпизодического употребления (лет)		16,64 ± 0,42	16,68 ± 0,40	0,945
Возраст начала систематического употребления (лет)		23,98 ± 0,95	23,42 ± 0,91	0,670
Возраст формирования синдрома зависимости (лет)		29,50 ± 0,88	28,42 ± 0,93	0,401
Максимальная суточная толерантность (грамм чистого этанола)		1895,0 ± 221,9	1831,0 ± 254,9	0,850
Длительность состояния отмены алкоголя (дни)		4,44 ± 0,20	4,80 ± 0,19	0,202
Индекс злокачественности зависимости		0,857 ± 0,012	0,855 ± 0,012	0,876
Количество обращений за наркологической помощью / госпитализаций		6,28 ± 1,14	8,38 ± 1,36	0,240
Суммарная длительность ремиссий (месяцы)		17,52 ± 2,25	21,12 ± 3,15	0,355
Средняя суточная доза алкоголя при последнем употреблении (грамм чистого этанола)		1561,0 ± 205,0	1472,5 ± 237,0	0,778
Оценка уровня влечения к алкоголю на момент включения (0 — 10)		3,94 ± 0,35	3,82 ± 0,37	0,814

Примечания: 1. Для количественных показателей статистические характеристики представлены в виде M±SE (среднее ± стандартная ошибка), оценка значимости различий для средних производилась с помощью дисперсионного анализа; 2.*p-значение для долей рассчитано по критерию χ^2; 3. Достоверные различия между группами отсутствуют.

Notes 1. Descriptive statistics for the quantitative variables are presented in the form of M±SE (mean ± standard error), ANOVA; 2. The pvalue for proportional variables (%) was calculated using the chisquare (χ^2) test; 3. There are no statistically significant differences between the groups

показателям, таким, как возраст, половой состав, давность формирования зависимости. Значимых различий между группами по анамнестическим и клиническим показателям, не приводящимся в Табл.1, также не было отмечено.

Показатели комплайенса. Показатели приверженности терапии (комплайенса с приемом препаратов) в обеих группах были достаточно высокими и колебались в диапазоне 80-100%. Статистически значимых различий между группами по данным показателям не отмечалось.

Показатели эффективности терапии СЗА. ***Выбывание из программы исследования.*** Доля пациентов ОГ, завершивших терапию в ремиссии, была в два раза больше по сравнению с КГ (50% vs. 24%; p < 0,01; ТКФ). Анализ выживаемости Каплана-Мейера также показал значимо более высокие показатели удержания в программе лечения в **группе больных, получавших агомелатин**, по сравнению с группой плацебо (12,34 недели (95% ДИ: 11,48–13,20) vs. 8,14 недели (95% ДИ: 7,01–9,27), p<0,001) (Рис.2).

Показатели потребления алкоголя. Результаты дисперсионного анализа (общая линейная модель) показали, что в ОГ на протяжении всего исследования среднесуточное потребление алкоголя было значимо ниже (71,50±216,88 г/сутки vs. 147,43±352,81 г/сут; 95% ДИ 39,14–112,72; p<0,001), а дней тяжелого употребления алкоголя меньше, чем в КГ (0,14 ± 0,48 vs. 0,26 ± 0,64; F=8,11; p=0,004).

Оценка динамики влечения к алкоголю. Начиная с 4-ой недели терапии и далее до конца периода наблюдения, в ОГ было отмечено значимо более выраженное снижение влечения к алкоголю по всем трем использованным для оценки шкалам: Пенсильванской, Обсессивно-компульсивной и визуально-аналоговой (1,83 ± 3,15 vs. 9,68 ± 3,78, F=1866,7; 4,21 ± 7,80 vs. 22,65 ± 9,75, F=1259,3; 6,93 ± 11,56 vs. 45,49 ± 25,16, F=2267,0; p < 0,001). По всем трем шкалам влечение к алкоголю в группе пациентов, получающих агомелатин, к 15-ой недели исследования практически полностью редуцировались (средние значения близки к нулю), тогда как в группе плацебо влечение к алкоголю сохранялось на достаточно высоком уровне.

Показатели эффективности терапии: психометрические шкалы. ***Показатели депрессии, тревоги и астении.*** При анализе динамики депрессивной, тревожной и астенической симптоматики (по шкалам MADRS, HARS, MFI-20) в группе агомелатина наблюдалось не только статистически значимое снижение абсолютных показателей к окончанию исследования (8,52 ± 7,78 vs. 15,36 ± 5,00; 9,33 ± 8,59 vs. 16,95 ± 6,10; 82,86 ± 32,44 vs. 116,24 ± 19,92; основной эффект группы, p < 0,001), но и значимо более быстрая и выраженная, чем в контрольной группе, редукция уровня

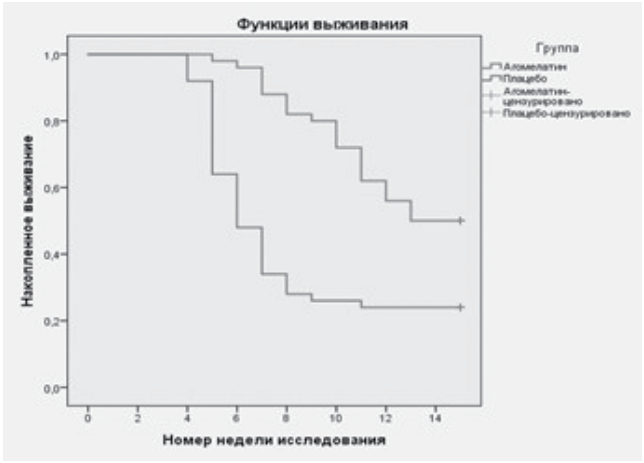

Рис.2. Результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера для события «выбывание из исследования»
Fig.2. The results of Kaplan-Meier survival analysis for «drop out from the study» events
Примечание: Статистическая значимость различий между группами по лог-ранк критерию Мантеля-Кокса: p < 0,001.
Note: Statistical significance of differences between the groups (Log Rank Mantel-Cox test): p = 0,001

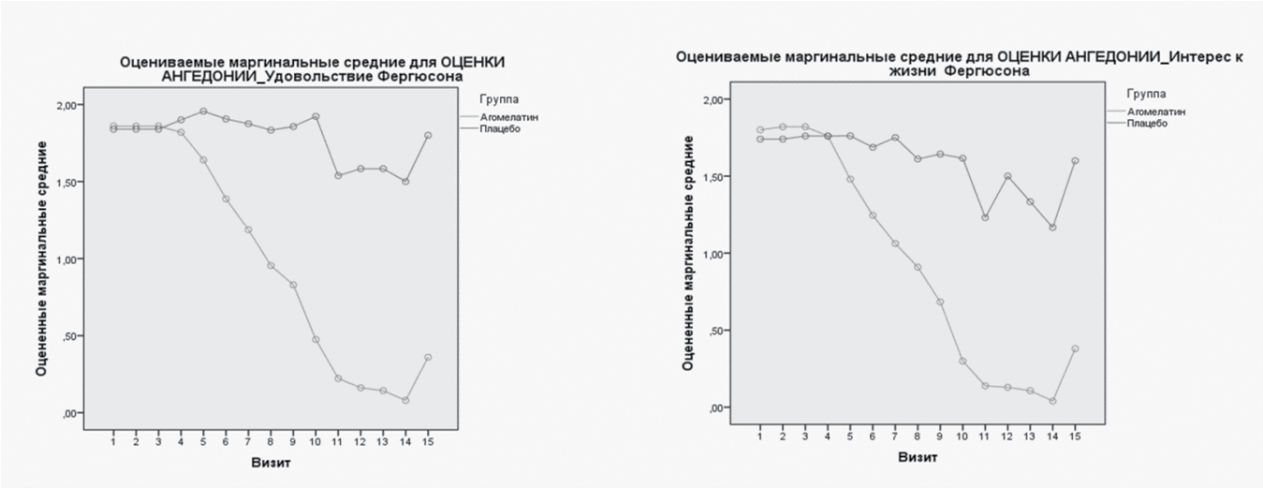

Рис.3.Шкала ангедонии Фергюссона
Fig.3. Fergusson anhedonia scale
Примечание: 1. Дисперсионный анализ (общая линейная модель с повторными измерениями; независимые переменные — группа и время). 2. Эффект времени (недели терапии), эффект группы и эффект взаимодействия группы и времени статистически значим (p < 0,001).
Notes 1. General linear model with repeated measures; independent variables are group and time. 2. The effects of time (the week of treatment), treatment group and «time x group» interaction are statistically significant (p < 0,001).

депрессии, тревоги и астении на протяжении всего периода наблюдения (эффект времени (недели терапии) p<0,001; эффект взаимодействия группы и времени (визита) p<0,001).

Показатели, характеризующие уровень ангедонии (шкала Фергюсона). Результаты по обеим субшкалам шкалы ангедонии Фергюсона («удовольствие от жизни» и «интерес к жизни») продемонстрировали, что агомелатин по сравнению с плацебо значимо эффективнее восстанавливал способность получать удовольствие и интерес к повседневной активности (1,02 ± 0,82 vs. 1,67 ± 0,55; 1,10 ± 0,87 vs. 1,83 ± 0,57; p < 0,001). Сравнительная динамика изменений уровня ангедонии в ОГ и КГ представлена на Рис.3.

Показатели эффективности терапии нарушений сна. ***Субъективные показатели сна.*** В ОГ отмечалось значимо более выраженное по сравнению с КГ улучшение качества сна (Питсбургская шкала), редукция инсомнических проявлений (Индекс тяжести инсомнии), а также снижение уровня дезадаптивных когнитивных установок в отношении сна (Шкала дисфункциональных убеждений в отношении сна) (15,11±12,64 vs. 26,75±6,91, F=817,2; 8,57±7,01 vs. 15,94±4,40, F=840,0; 100,23±24,28 vs. 124,46±14,82, F=634,4; p<0,001). Следует отметить, что улучшение сна было не только более значительным, но и наступало быстрее и сохранялось на протяжении всего исследования в ОГ по сравнению с КГ.

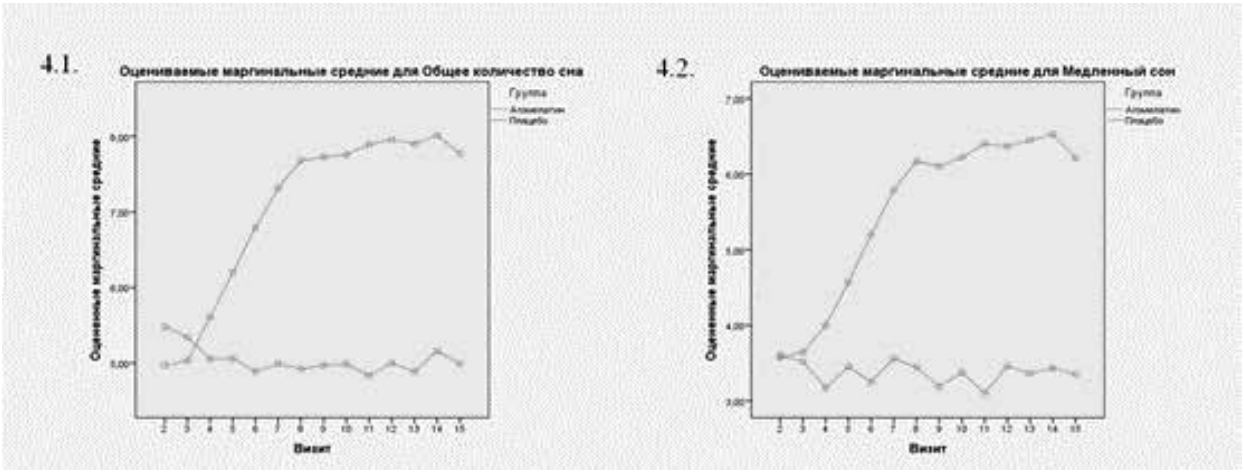

Рис.4. Объективные характеристики сна
(4.1. — Общее количество сна; 4.2. — Фаза медленного сна)
Fig.4. objective measures of sleep
(4.1. — Total sleep duration; 4.2. — The slow-wave sleep)
Примечание: 1. Дисперсионный анализ (общая линейная модель с повторными измерениями; независимые переменные — группа и время). 2. Эффект времени (недели терапии), эффект группы и эффект взаимодействия группы и времени статистически значим (p < 0,001).
Notes: 1. General linear model with repeated measures; independent variables are group and time. 2. The effects of time (the week of treatment), treatment group and «time x group» interaction are statistically significant (p < 0,001).

Объективные показатели сна. Анализ объективных показателей сна (по данным наручных актиметров) продемонстрировал, что общая продолжительность сна (6,80 ± 0,90 ч vs. 5,16 ± 1,38 ч; p < 0,001) и длительность медленноволновой фазы сна (5,24 ± 0,97 ч vs. 3,40 ± 1,15 ч; p < 0,001) значимо увеличивались в ОГ по сравнению с КГ с течением времени (Рис.4). Вместе с тем, продолжительность фазы быстрого сна (REM-фаза) значимо не менялась ни в группе агомелатина, ни в группе плацебо на протяжении наблюдения.

Дополнительно к анализу повторных измерений, для верификации межгрупповых различий по суммарным показателям сна был выполнен однофакторный анализ ANOVA, который подтвердил, что межгрупповые различия длительности общего времени сна (F = 49,408; p < 0,001) и медленноволновой фазы высоко значимы (F = 74,291; p < 0,001), тогда как межгрупповые различия в продолжительности быстрого сна отсутствовали (F = 1,986, p = 0,162).

Показатели переносимости терапии. ***Нежелательные явления.*** Частота нежелательных явлений (НЯ) была статистически незначимо выше в основной группе (16% vs. 8%; p=0,357; ТКФ), при этом все НЯ были умеренно выражены, проходили самостоятельно и не требовали какой-либо терапии. Наиболее частыми НЯ в группе агомелатина были диспепсия, потливость, сонливость и сухость во рту.

Динамика уровней АЛТ и АСТ. Анализ динамики уровней АЛТ и АСТ во время проведения исследования показал, что в ОГ на протяжении всего времени исследования зарегистрировано устойчивое и более значимое, чем в КГ, клинически умеренное повышение уровней АЛТ по сравнению с КГ (37,21 ± 10,87 Ед/л vs. 25,42 ± 8,72 Ед/л; F = 443,02; p < 0,001) и АСТ (36,35 ± 10,47 Ед/л vs. 24,49 ± 8,11 Ед/л; F = 488,42; p < 0,001). Повышение уровней АЛТ и АСТ не превышало верхнюю границу нормы более, чем в 3 раза и не требовало дополнительного назначения гепатопротекторов.

Обсуждение. Фармакотерапия СЗА, несмотря на наличие ряда зарегистрированных средств (налтрексон, дисульфирам, акампросат, налмефен), характеризуется умеренной эффективностью. В современных исследованиях установлена взаимообусловленность инсомнии и уровня употребления алкоголя у пациентов с СЗА, а также взаимосвязь нарушений сна у больных с СЗА с наличием и степенью тяжести коморбидных психических расстройств (в частности, тревожных и депрессивных). Данная закономерность обусловливает необходимость комплексности терапевтических подходов, учитывающих сопутствующую симптоматику пациентов с СЗА [33, 49].

Согласно экспериментальным данным, перспективным направлением терапии СЗА и депрессивными расстройствами может являться применение антидепрессантов, обладающих хронобиотическим механизмом действия, которые влияют на секрецию мелатонина и архитектуру сна [24, 41]. Вместе с тем, число клинических исследований эффективности этой группы препаратов, в частности феварина, у пациентов с СЗА и коморбидной депрессией, весьма ограничено. Многие работы имеют методологические недостатки: исследуемые выборки представлены пациентами со смешанной психопатологической симптоматикой, исследования выполнены без применения методов ослепления и рандомизации [50].

Единичные пилотные исследования указывают на возможную эффективность агомелатина, антидепрессанта, обладающего мелатонинергическим действием, в отношении нарушений сна у пациентов с СЗА [17, 27]. Вышесказанное обусловило необходимость проведения рандомизированного клинического исследования. Дизайн исследования предусматривал двухнедельный этап выделения группы пациентов плацебореспондеров, с их последующим исключением (lead-in placebo design). Рандомизация пациентов плацебо-нонреспондеров позволила получить на сравнительно небольшой выборке статистически значимые результаты по ключевым показателям: удержание больных в программе терапии и поддержание ремиссии, среднесуточное потребление алкоголя (в граммах), количество дней тяжелого пьянства.

При этом в клинической практике необходимо учитывать факт умеренного, но значимого, по сравнению с плацебо, повышения уровней АЛТ и АСТ в группе пациентов, получавших агомелатин, что обусловливает необходимость динамического мониторинга активности трансаминаз при курсовом приеме препарата и не позволяет рассматривать агомелатин исключительно как средство, ориентированное на сокращение потребления алкоголя.

Агомелатин продемонстрировал значимое снижение влечения к алкоголю (по всем трём используемым шкалам) с четвёртой недели терапии, которое сопровождалось и более быструю редукцию депрессивной (MADRS), тревожной (HARS) и астенической (MFI20) симптоматики. Особого внимания заслуживает существенное уменьшение уровня ангедонии по субшкалам «удовольствие от жизни» и «интерес к жизни» шкалы Фергюсона. Улучшение основных психометрических показателей к четвертой неделе терапии согласуется с данными предыдущих исследований и обусловлено сочетанным действием агомелатина, способствующего ресинхронизации циркадных ритмов и нормализации структуры сна, а также усиливающего высвобождение дофамина и норадреналина в префронтальной коре, что в совокупности могло приводить к редукции депрессивной, тревожной и ангедонической симптоматики.

Учитывая, что ангедония выступает независимым фактором суицидального риска у пациентов с СЗА, а также, по собственным данным авторов, является предиктором рецидива алкогольной зависимости, полученные результаты имеют существенное значение для наркологической практики [1, 11, 39].

Агомелатин продемонстрировал также значимое превосходство над плацебо и в отношении нормализации структуры сна: он обусловливал увеличение общей продолжительности сна, в основном, за счёт увеличения времени медленноволновой (глубокой) фазы. Поскольку дефицит медленноволнового сна является характерным последствием хронической алкоголизации и одновременно значимым предиктором риска рецидива, данный терапевтический эффект имеет существенное практическое значение.

Полученные в нашем исследовании результаты противоречат данным систематического обзора Stefanou [47], согласно которому, агомелатин не улучшает ни один из объективных показателей сна, лишь незначительно улучшая субъективное качество сна. При этом авторы обзора отмечают, что показатели объективной продолжительности сна, количества ночных пробуждений и времени до засыпания были представлены только в двух рандомизированных исследованиях с небольшой выборкой пациентов (N= 42).

Таким образом, результаты проведенного исследования, выполненного в соответствии с современными принципами доказательной медицины, свидетельствуют о высокой эффективности агомелатина как в отношении стабилизации ремиссии синдрома зависимости от алкоголя (СЗА), так и в отношении купирования коморбидной депрессивной симптоматики и нарушений сна у больных с СЗА. и могут служить методологической основой для планирования последующих более масштабных исследований в данном направлении.

Ограничения исследования: 1) Особенность выборки: исследовались пациенты, не ответившие на плацебо-терапию, что ограничивают возможность экстраполяции результатов на всю популяцию больных СЗА с коморбидной депрессией; 2) В исследования включались пациенты с легкой и умеренно-выраженной депрессией, а также низким суицидальным риском; 3) Период активного лечения ограничен 12-неделями, что не дает возможности судить о долгосрочной устойчивости ремиссии.

Заключение. Результаты настоящего исследования убедительно свидетельствуют о том, что агомелатин в дозе 25 мг/сутки является эффективным методом терапии СЗА у больных с коморбидной депрессией.

Литература/ ***References***

1. *Бохан Н.А., Рощина О.В., Симуткин Г.Г., Левчук Л.А., Иванова С.А. Ангедония как целевой симптом персонализированной антидепрессивной психофармакотерапии у пациентов с коморбидными аффективными расстройствами и алкогольной зависимостью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(3):92-97.*

Bokhan NA, Roshchina OV, Simutkin GG, Levchuk LA, Ivanova SA. Anhedonia as target symptom in personalized therapy of patients with mood disorders and alcohol use disorder comorbidity. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2022;122(3):92-97. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212203192

2. *Ветрова М.В., Скурат Е.П., Рыбакова К.В., Нечаева А.И., Гончаров О.В., Семенова Н.В., Зубова Е.Ю., Незнанов Н.Г., Крупицкий Е.М. Взаимосвязь между нарушениями сна, ангедонией и трезвостью у больных с синдромом зависимости от алкоголя или опиатов в раннем периоде ремиссии. Наркология. 2020;19(12):17-33.*
Vetrova MV, Scurat EP, Rybakova KV, Nechaeva AI, Goncharov OV, Semenova NV, Zubova EYu, Neznanov NG, Krupitsky EM. The relationship between sleep disturbances, anhedonia and abstinence among patients with alcohol or opioid dependence during early remission. Narkologija. 2020;19(12):17-33. (In Russ.).
https://doi.org/10.25557/1682-8313.2020.12.17-33

3. *Винникова М.А., Северцев В.В., Комаров С.Д., Вдовин А.С. Флувоксамин в терапии депрессивных расстройств при алкогольной зависимости: результаты рандомизированного открытого сравнительного исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(12):57–62.*
Vinnikova MA, Severtsev VV, Komarov SD, Vdovin AS. Fluvoxamine in the treatment of depressive disorders in alcohol dependence: results of randomized open-label comparative study. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2021;121(12):57-62. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202112112157

4. *Винницкая Е.В. Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия. Фарматека. 2007;13(147):53-58.*
Vinnitskaya EV. Alcoholic liver disease: clinical course, therapy. Farmateka. 2007;13(147):53-58. (In Russ.).

5. *Климанова С.Г., Борновалова М.А., Эммануэль П., Заарур А., Березина А.А., Трусова А.В., Рыбакова К.В., Крупицкий Е.М. Адаптация русскоязычной версии Шкалы обсессивно-компульсивного употребления алкоголя (Obsessive-Compulsive Drinking Scale). Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2024;58(4-1):73-90.*
Klimanova SG, Bornovalova MA, Emmanuel P, Zaarour A, Berezina AA, Trusova AV, Rybakova KV, Krupitsky EM. Adaptation of the Russian-language version of the Obsessive-Compulsive Drinking Scale. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2024;58(4-1):73–90. (In Russ.)
https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-981.

6. *Климанова С.Г., Радионов Д.С., Шова Н.И., Коцюбинская Ю.В., Ярыгина Ю.В., Березина А.А., Сивакова Н.А., Старунская Д.А., Якунина О.Н., Андрианова А.Е., Захаров Д.В., Рыбакова К.В., Караваева Т.А., Васильева А.В., Михайлов В.А., Крупицкий Е.М. Применение мелатонинергических антидепрессантов для стабилизации ремиссии при депрессии, коморбидной с алкоголизмом, тревожными расстройствами и нейропсихиатрическими заболеваниями: систематический обзор. Consortium Psychiatricum. 2024;5(4):40-62.*
Klimanova SG, Radionov DS, Shova NI, Kotsyubinskaya YuV, Yarygina YuV, Berezina AA, Sivakova NA, Starunskaya DA, Yakunina ON, Andrianova AE, Zakharov DV, Rybakova KV, Karavaeva TA, Vasileva AV, Mikhailov VA, Krupitsky EM. The Use of Melatoninergic Antidepressants for Stabilization of Remission in Depression Comorbid with Alcohol Abuse, Anxiety or Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review. Consortium Psychiatricum. 2024;5(4):40-62. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/CP15560

7. *Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., и др. Ангедония, депрессия, тревога и влечение к употреблению наркотиков у пациентов с опиоидной зависимостью при курсовом лечении пероральной или имплантируемой формой налтрексона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(1-2):26-33.*
Krupitsky EM, Zvartau EE, Blokhina EA, et al. Anhedonia, depression, anxiety, and craving in opioid dependent patients stabilized on oral naltrexone or naltrexone implant. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski. 2018;118(1-2):26-33. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20181181226-33.

8. *Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Ангедония как базовый синдром и мишень для терапевтического воздействия при депрессивном расстройстве. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2019;(3):10-18.*
Mazo GE, Kibitov AO. Anhedonia as a basic syndrome and a target for treatment for depressive disorder. Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2019;(3):10-18. (In Russ.).
https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-3-10-18

9. *Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г., и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. Профилактическая медицина. 2023;26(4):7-14.*
Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, et al. Validation of the Russian-language version of the Hospital Anxiety and Depression Scale in the general population. Profilakticheskaya Meditsina. 2023;26(4):7–14. (In Russ.).

10. *Петрова Н.Н., Маркин А.В. Синдром апатии у депрессивных пациентов, получавших лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(1):111-117.*
Petrova NN, Markin AV. Apathy syndrome in depressed patients previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2020;120(1):111-117. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120011111

11. *Рыбакова К.В., Вязова А.И., Гончаров О.В., Скурат Е.П., Березина А.А., Климанова С.Г.,*

Крупицкий Е.М. Оценка взаимосвязи ангедонии, качества сна и влечения к алкоголю у пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидной депрессией. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2025;59(4-2):109-119.
Rybakova KV, Vyazova AI, Goncharov OV, Skurat EP, Berezina AA, Klimanova SG, Krupitsky EM. Assessment of the relationship between anhedonia, sleep quality and alcohol craving in patients with alcohol dependence and comorbid depression. Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2025;59(4-2):109-119. (In Russ.). https://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-2-1195

12. *Семенова Е.А., Даниленко К.В. Русская онлайн версия Питтсбургского опросника оценки качества сна. [psytests.org]. Psytests [процитировано 10 июня 2026]*
Доступно: https://psytests.org/diag/psqi.html
Semenova E.A., Danilenko K.V. Russian online version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. [psytests.org]. Psytests [cited on 10 June 2026]
Available at: https://psytests.org/diag/psqi.html (In Russ.).
13. *Сиволап Ю.П., Крупицкий Е.М., Менделевич В.Д., Рыбакова К.В., Винникова М.А., Егоров А.Ю., Усов Г.М. Двойной диагноз: «депрессия» и «расстройство употребления алкоголя». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(7):135-140.*
Sivolap YuP, Krupitsky EM, Mendelevich VD, Rybakova KV, Vinnikova MA, Egorov AY, Usov GM. Dual diagnosis: depression and alcohol use disorder. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2021;121(7):135-140. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2021121071135
14. *Смулевич А.Б., Дубницкая Е.В., Аведисова А.С., и др. Малый международный нейропсихиатрический интервью (Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI): валидация и применение на русскоязычной выборке. Социальная и клиническая психиатрия. 2004;14(1):127-137.*
Smulevich AB, Dubnitskaya EV, Avedisova AS, et al. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation and application in a Russian-speaking sample. Sotsial'naya i Klinicheskaya Psikhiatriya. 2004;14(1):127–137. (In Russ.).
15. *Anton RF, Moak DH, Latham P. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. Alcohol Clin Exp Res. 1995;19(1):92-99. https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1995.tb01475.x*
16. *Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001;2:297-307. https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4.*
17. *Berardis de D, Fornaro M, Serroni N, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. Int J Mol Sci. 2015;16(1):1111-1130. https://doi.org/10.3390/ijms16011111*
18. *Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ. 1992;305(6846):160-164. https://doi.org/10.1136/bmj.305.6846.160*
19. *Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Research. 1989;28(2):193-213. https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4.*
20. *Castillo-Carniglia A, Keyes K, Hasin D, et al. Psychiatric comorbidities in alcohol use disorder. The Lancet Psychiatry. 2019;6:1068-1080. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30222-6*
21. *Das A, Prithviraj M, Mohanraj PS. Role of Melatonin in the Management of Substance Addiction: A Systematic Review. Cureus. 2022;14(4):e1-10. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.012.*
22. *Dmitrzak-Weglarz M, Reszka E. Pathophysiology of Depression: Molecular Regulation of Melatonin Homeostasis — Current Status. Neuropsychobiology. 2018;76:1-13. https://doi.org/10.1159/000489470*
23. *Dollish HK, Tsyglakova M, McClung CA. Circadian rhythms and mood disorders: Time to see the light. Neuron. 2024;112(1):25-40. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.09.023*
24. *Fathi D, Abulsoud AI, Saad MA, et al. Agomelatine attenuates alcohol craving and withdrawal symptoms by modulating the Notch1 signaling pathway in rats. Life Sci. 2021;284:119904. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119904*
25. *Ferguson J., Sills T., Evans K., Kalali A. Anhedonia: Is there a difference between interest and pleasure. Poster presented at the ACNP meeting. ACNP Abstract book on CD Rom. 2006.*
26. *Flannery BA, Volpicelli JR, Pettinati HM. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. Alcohol Clin Exp Res. 1999;23(8):1289-1295.*
27. *Grosshans M, Mutschler J, Kiefer F. Treatment of severe sleep disorder related to alcohol-dependence with high-dose agomelatine — a case report. Psychiatr Danub. 2013;25(4):416-418.*
28. *Guy W., editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare, 1976.*
29. *Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32(1):50-55. https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.*
30. *Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet. 1974;304(7889):1127-1131.*
31. *Marazziti D, Mucci F, Tripodi B, et al. Emotional Blunting, Cognitive Impairment, Bone Fractures, and Bleeding as Possible Side Effects of Long-Term*

Use of SSRIs. Clin Neuropsychiatry. 2019;16(2):75-85.

32. *Meyrel M, Rolland B, Geoffroy PA. Alterations in circadian rhythms following alcohol use: A systematic review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2020;99:109831. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109831*
33. *Miller MB, Donahue ML, Carey KB, Scott-Sheldon LAJ. Insomnia treatment in the context of alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 2017;181:200-207. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.09.029*
34. *Mitincu-Caramfil SD, Drima E, Pascu LS, et al. The Relationship Between Alcohol Consumption and Depression: An Analysis of Secondary Affections and Therapeutic Interventions. Journal of Mind and Medical Sciences. 2025;12(1):24. https://doi.org/10.3390/jmms12010024*
35. *Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382-389. https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382.*
36. *Morin CM, Vallières A, Ivers H. Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep (DBAS): validation of a brief version (DBAS-16). Sleep. 2007;30(11):1547-1554. https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1547*
37. *Over 3 million annual deaths due to alcohol and drug use, majority among men. WHO News [who.int]. WHO; 2024. [Accessed June 10 2026]. Available at: https://www.who.int/news/item/25-06-2024-over-3-million-annual-deaths-due-to-alcohol-and-druguse-majority-among-men*
38. *Padala PR, Padala KP, Majagi AS, Dennis RA, Sullivan DH. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross-sectional study. Medicine (Baltimore). 2020;99(33):e214237.*
39. *Petit G, Deschietere G, Loas G, Luminet O, de Timary P. Link Between Anhedonia and Depression During Early Alcohol Abstinence: Gender Matters. Alcohol Alcohol. 2020;55(1):71-77. https://doi.org/10.1093/alcalc/agz090*
40. *Pettinati H.M., Weiss R.D., Miller W.R., Dundon W. Medical Management Treatment Manual: A Clinical Research Guide for Medically Trained Clinicians Providing Pharmacotherapy as Part of the Treatment for Alcohol Dependence. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services; 2004.*
41. *Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. Am J Psychiatry. 2011;168(12):1266-1277. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111704*
42. *Sato S, Bunney B, Mendoza-Viveros L, et al. Rapid-acting antidepressants and the circadian clock. Neuropsychopharmacology. 2022;47(4):805-816. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01241-w*
43. *Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry. 1998;59(20):22-33.*
44. *Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res. 1995;39(3):315-325. https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-o*
45. *Smets E.M., Garssen B., Bonke B. Manual; multidimensional fatigue inventory; Amsterdam: Medical Psychology, Academic Medical Centre — 1995.*
46. *Sobell LC, Sobell MB. Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption. In: Litten RZ, Allen JP, eds. Measuring alcohol consumption: psychosocial and biological methods. Totowa, NJ: Humana Press; 1992:41-72.*
47. *Stefanou A, Anastasiou I, Fallon P, et al. Effects of Agomelatine on Sleep Across Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sleep Res. 2026;35(3):e70231. https://doi.org/10.1111/jsr.70231*
48. *Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). Br J Addict. 1989;84(11):1353-1357. https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1989.tb00737.x.*
49. *Thompson C. Onset of action of antidepressants: results of different analyses. Hum Psychopharmacol. 2002;17(Suppl 1):27-32. https://doi.org/10.1002/hup.386*
50. *Yu X, Zhang W, Wang C, et al. Network characteristics of comorbid symptoms in alcohol use disorder. Annals of Medicine. 2025;57(1). https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2446691*
51. *Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-370. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.*

Сведения об авторах

Рыбакова Ксения Валерьевна — д.м.н., зам. руководителя Института аддиктологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: kvrybakova@yandex.ru

Вязова Анастасия Игоревна — младший научный сотрудник Института аддиктологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: tni.spb@mail.ru

Гончаров Олег Валерьевич — к.м.н. старший научный сотрудник Института аддиктологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ovg2804@gmail.com

Скурат Евгения Петровна — научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: skuratevgenia@gmail.com

Березина Анна Андреевна - младший научный сотрудник Института аддиктологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: aneta.berezina@gmail.com

Климанова Светлана Георгиевна - научный сотрудник Института аддиктологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: svetlanagk@mail.ru

Рерих Данила Сергеевич — младший научный сотрудник Института аддиктологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России,. E-mail: roedanila@gmail.com;

Крупицкий Евгений Михайлович - д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе и руководитель Института аддиктологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, директор Института Фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kruenator@mail.ru

Поступила 30.07.2026
Received 30.07.2026
Принята в печать 02.09.2026
Accepted 02.09.2026
Дата публикации 30.10.2026
Date of publication 30.10.2026