

Приверженность антидепрессивной терапии: опыт клинической практики на примере агомелатина

Петрова Н.Н.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

В обзорной статье приводятся данные о распространенности и проблемах лечения депрессии, освещаются вопросы приверженности антидепрессивной терапии, исследования безопасности и эффективности агомелатина в реальных клинических условиях. Подробно анализируются результаты проспективного наблюдательного многоцентрового когортного исследования применения агомелатина в клинической практике с учетом влияния лечения на социальное функционирование пациентов. Результаты, полученные в репрезентативной для депрессии выборке, включая пациентов с сопутствующими заболеваниями, подтверждают долгосрочную эффективность и хорошую переносимость агомелатина в условиях повседневной практики, что является основой приверженности терапии и достижению цели лечения депрессии.

Ключевые слова: депрессия; терапия; приверженность; антидепрессанты; агомелатин.

Контакты: Наталья Николаевна Петрова; petrova_nn@mail.ru

Для ссылки: Петрова НН. Приверженность антидепрессивной терапии: опыт клинической практики на примере агомелатина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(4):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-82-86

Adherence to antidepressant therapy: clinical experience on the example of agomelatine

Petrova N.N.

St. Petersburg State University, Saint Petersburg

7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia

The review article provides data on the prevalence and treatment problems of depression, highlights the issues of adherence to antidepressant therapy, investigation of the safety and efficacy of agomelatine in real clinical settings. The results of a prospective observational multicenter cohort study of agomelatine in clinical practice are analyzed in detail, taking into account the effect of treatment on the social functioning of patients. The results obtained in a sample representative for depression, including patients with comorbidities, confirm the long-term efficacy and good tolerability of agomelatine in daily practice, which is the basis for adherence to therapy and achievement of the goal of depression treatment.

Keywords: depression; therapy; adherence to treatment; antidepressants; agomelatine.

Contact: Natalia Nikolaevna Petrova; petrova_nn@mail.ru

For reference: Petrova NN. Adherence to antidepressant therapy: clinical experience on the example of agomelatine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(4):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-82-86

На долю тяжелых психических расстройств, в частности депрессии, ассоциированной со значительным снижением качества жизни пациентов и их родственников, приходится 14% глобального бремени болезней. По данным Всемирной организации здравоохранения, 4,4% мирового населения страдают депрессией [1], при этом многие больные не получают лечения. Результаты Национального исследования США по вопросам употребления наркотиков и здоровья за 2008–2014 гг., включавшего 20 785 взрослых, у которых была диагностирована депрессия за 12 мес до опроса, показали, что 30,6% обследованных не получали необходимой терапии [2]. В рамках исследования психического здоровья Всемирной организации здравоохранения на примере 51 547 респондентов из 21 страны было показано, что 56,7% пациентов, соответствовавших критериям большого депрессивного расстройства, нуждались в лечении. Среди тех, кто получал лечение, только в 41,0% случаев терапия соответствовала имеющимся стандартам. В целом лишь 16,5% всех больных депрессией получали адекватное лечение [3]. Вместе с тем известно, что рано подоб-

ранная правильная доза антидепрессанта и хорошая приверженность терапии связаны с выздоровлением и могут улучшить долгосрочные результаты лечения пациентов с депрессией [4].

Отказ от лечения остается серьезным препятствием для качественного оказания помощи пациентам с депрессией. Плохая приверженность пациентов терапии в значительной степени определяет отсутствие терапевтического ответа, рецидивы заболевания, развитие сопутствующей патологии и рост смертности [5]. Приверженность антидепрессивной терапии имеет две основные составляющие: постоянство, т. е. прием лекарств на протяжении всего курса лечения, и соблюдение медицинских указаний [6]. Необходимость обеспечения приверженности возлагает на клинициста большую нагрузку по формированию терапевтического альянса с пациентом, достижению согласия с ним в выборе терапии, что повышает поведенческую податливость и, возможно, усиливает терапевтический эффект получаемого лекарственного средства.

Метаанализ и систематический обзор 4504 исследований, проведенных среди пациентов в возрасте 18 лет и старше с тяжелыми психическими расстройствами, показал, что 49% пациентов не придерживались рекомендованного приема психотропных препаратов, а несоблюдение терапии при серьезных депрессивных расстройствах достигало 50% [7]. Исследования, проведенные в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и в психиатрических учреждениях, показали, что более половины пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством, плохо соблюдают рекомендации по приему антидепрессантов [8], причем более высокие показатели отсутствия приверженности антидепрессивной терапии зафиксированы в учреждениях первичной медицинской помощи по сравнению с психиатрической службой [9].

Функциональное восстановление занимает больше времени, чем достижение синдромальной ремиссии, в основном из-за резидуальных депрессивных симптомов, что подчеркивает необходимость длительного лечения антидепрессантами. Несмотря на рекомендации не менее чем 6-месячного курса лечения для предотвращения рецидивов и формирования хронической депрессии, до 80% пациентов прекращают терапию заметно раньше [10, 11]. Через 6 мес лечения более 50% пациентов с депрессией демонстрируют плохую приверженность терапии [12].

Причины преждевременного прекращения антидепрессивной терапии могут быть связаны как с пациентом (например, ложные представления об антидепрессантах, их побочных эффектах, плохой переносимости), так и с врачом (недостаточная подготовка врачей в области психофармакотерапии, отсутствие совместного с пациентом принятия решений и наблюдения и т. д.), а также с доступностью препарата [13]. К ключевым факторам риска некомплаентности пациентов с депрессией, как показало наше исследование, относятся побочные эффекты терапии [14]. В пожилом возрасте возможны дополнительные факторы риска нарушения приверженности терапии, такие как отсутствие и высокая стоимость препаратов, использование нескольких мест хранения лекарств, большое количество лекарств, расстояние от дома до кабинета врача. Негативное отношение является наиболее важным фактором, влияющим на приверженность лечению в старшем возрасте [15]. Плохое соблюдение рекомендаций и прекращение антидепрессивной терапии у пожилых пациентов с депрессией также могут быть обусловлены воспринимаемой стигмой [16].

Первые 6 нед лечения депрессии считаются критическим периодом формирования комплаенса с повышенным риском досрочного прекращения лечения, рецидивов, суицидального поведения и большей экономической нагрузкой у пациентов, рано проявляющих некомплаентность в отношении антидепрессивной терапии. Характер первичного назначения антидепрессантов позволяет прогнозировать приверженность пациента лечению и результат терапии в целом [17]. В период начала терапии депрессии необходимо предоставить пациентам адекватную информацию о препаратах, побочных эффектах, ожидаемых результатах и продолжительности терапии, последующем наблюдении. Очень немногие пациенты, которые прекращают лечение антидепрессантами после первого назначения, впоследствии проходят адек-

ватный курс терапии в течение следующего года, что подчеркивает важность именно инициации антидепрессивной терапии [9, 18].

С целью улучшения комплаентности пациентов с депрессией применяют психосоциальные вмешательства; в частности, предложена Программа инициирования лечения и участия (Treatment Initiation and Participation Program, TИP), направленная на улучшение приверженности фармакотерапии пациентов с депрессией путем модификации индивидуальных факторов, таких как психологические барьеры (например, самостигматизация), страх перед антидепрессантами, неверное представление о причинах депрессии и отсутствие мотивации для приверженности лечению. Программа помогает пациентам понимать преимущества лечения и чувствовать себя способными управлять режимом приема лекарств и эффективно общаться с врачом [19].

Комплаенс при длительной психофармакотерапии связан с наличием побочных эффектов и удобством приема препаратов. Эффективность и безопасность применения антидепрессантов, в том числе в рамках противорецидивного лечения, изучаются преимущественно в клинических исследованиях. Несомненную ценность представляет получение данных о приверженности антидепрессивной терапии из реальной клинической практики.

По запросу Комитета по обеспечению прозрачности Французского национального агентства по оценке медицинских технологий (Transparency Committee of the French National Health Technology Assessment Authority, HAS) было проведено исследование безопасности и эффективности агомелатина в реальных клинических условиях. В рамках проспективного наблюдательного многоцентрового когортного исследования на протяжении одного года в динамике терапии агомелатином изучали выраженность депрессии и частоту рецидивов, влияние лечения на социальное функционирование и качество жизни пациентов, продолжительность лечения и его безопасность [20]. В исследование вошло 1484 пациента (70% – женщины, возраст – $49,6 \pm 15,4$ года). У 17,9% пациентов имелись сопутствующие, преимущественно тревожные (10,2% пациентов), расстройства. Риск суицида обнаруживался у 33,4% пациентов, причем у 10,1% – высокий. У большинства пациентов (71,6%) исходно имелась умеренная (36,5%) или тяжелая (35,1%) депрессия. Большая часть пациентов ($n=1213$; 81,7%) получали агомелатин в суточной дозе 25 мг, остальные ($n=271$; 18,3%) – 25–50 мг. У пациентов, получавших препарат в дозе 25–50 мг, имелось в анамнезе более тяжелое заболевание с точки зрения числа предыдущих депрессивных эпизодов, предшествующих госпитализаций и более высокого риска суицида. Средняя продолжительность лечения агомелатином составила $7,9 \pm 4,5$ мес. При приеме более высокой дозы агомелатина продолжительность лечения составила $9,4 \pm 3,8$ мес, в то время как при дозе 25 мг – $7,6 \pm 4,6$ мес. За 1 год наблюдения 893 пациента (60,2%) прекратили прием агомелатина. Основная причина прекращения лечения – «ремиссия» или «замечное улучшение» (у 54,9% пациентов, прекративших лечение). Другими причинами были нежелательные явления (НЯ; 17,2%) и отсутствие эффективности (14,6%). В ходе исследования 70,8% пациентов получали как минимум один сопутствующий психотропный препарат; наиболее

распространенными из них были анксиолитики (34,3%) и антидепрессанты (20,6%). К концу исследования общий балл по Шкале депрессии Гамильтона (17-item Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D17) снизился на $13,6 \pm 8,1$, а по Шкале общего клинического впечатления – тяжести заболевания (Clinical Global Impression – Severity of Illness, CGI-S) – на $2,1 \pm 1,5$ балла от исходного уровня. У пациентов с умеренным или тяжелым депрессивным эпизодом разница среднего общего балла HAM-D17 между исходным и конечным значением составила $15,5 \pm 8,1$ балла, а для периода после отмены агомелатина и до окончания наблюдения – $4,9 \pm 7,2$ балла. Среди этих пациентов 92,4% ответили на лечение, а 50,1% достигли ремиссии. Показатель CGI-S снизился на $2,2 \pm 1,5$ балла, Шкалы качества жизни при депрессии (Quality of Life in Depression Scale, QLDS) – улучшился на $12,7 \pm 10,7$ балла и составил в конце лечения $9,8 \pm 9,5$ балла, что указывает на относительно положительную оценку пациентами своего качества жизни. Общий балл и баллы по субшкалам Шкалы дезадаптации Шихана (Sheehan Disability Scale, SDS) снизились, что свидетельствует об улучшении функционального статуса пациентов с точки зрения работы/повседневной деятельности, социальной и семейной жизни. Число потерянных дней и число дней с низкой продуктивностью уменьшилось на фоне лечения ($-1,8 \pm 2,9$ и $-2,2 \pm 2,9$ дня соответственно). Аналогичные результаты были получены в подгруппе пациентов с умеренной и тяжелой депрессией. Динамика клинико-шкальной оценки состояния пациентов представлена на рис. 1.

На фоне лечения рецидивы возникли у 7,2% пациентов. Частота рецидивов у пациентов с умеренной или тяжелой депрессией составила 8,2%. Госпитализированы были 1,6% пациентов. Частота госпитализаций у пациентов, получавших фиксированную дозу агомелатина 25 мг, составила 0,9%, а у пациентов, получавших 25–50 мг препарата, – 4,8%. Этот показатель в подгруппах пациентов с депрессией умеренной и тяжелой степени был похожим (1,3 и 6,7% соответственно).

Всего около трети (30,7%) пациентов сообщили как минимум об одном НЯ, при этом в группе получавших агомелатин в дозе 25 мг таких пациентов было 28,8%, а в группе 25–50 мг – 39,5%. Следует отметить, что в подгруппе пациентов в возрасте 65 лет и старше ($n=235$) частота НЯ была сопоставимой (32,8%). НЯ были связаны с фармакотерапией в 6,3% случаев и привели к прекращению лечения у 8,7% пациентов. Выраженные НЯ были зарегистрированы у 8,8% пациентов и носили дозозависимый характер. Частота повышения уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза была низкой и составила 0,9% у пациентов, получавших агомелатин в дозе 25 мг, и 2,1% у пациентов, получавших препарат в дозе 25–50 мг (1,1% – независимо от дозы агомелатина). На протяжении 1 года наблюдения не было выявлено признаков тяжелого лекарственного поражения печени (потенциально клинически значимые отклонения уровней АСТ или АЛТ + уровень общего билирубина более чем в 2 раза выше нормы).

В условиях повседневной клинической практики средняя продолжительность лечения агомелатином достигла примерно 8 мес. Характеристика результатов лечения агомелатином представлена на рис. 2 [20].

Обсуждение

Агомелатин является хорошо известным препаратом с оригинальными клиническими эффектами, обусловленными уникальным фармакокинетическим профилем: он является агонистом МТ1- и МТ2-мелатониновых рецепторов и селективным антагонистом 5-НТ2с-серотониновых рецепторов; фармакодинамические свойства позволяют принимать его один раз в сутки. У пациентов с умеренной и тяжелой рекуррентной депрессией эффективность агомелатина была продемонстрирована в суточных дозах 25–50 мг. Для агомелатина характерна высокая приемлемость лечения, которую оценивали по такому показателю, как прекращение лечения по любой причине [21].

Данные неинтервенционного исследования, направленного на изучение эффективности и переносимости агомелатина в современной медицинской практике во Франции [20], подтвердили результаты имеющихся рандомизированных клинических исследований. Повышение дозы агомелатина до 50 мг потребовалось 18,3% пациентов, что

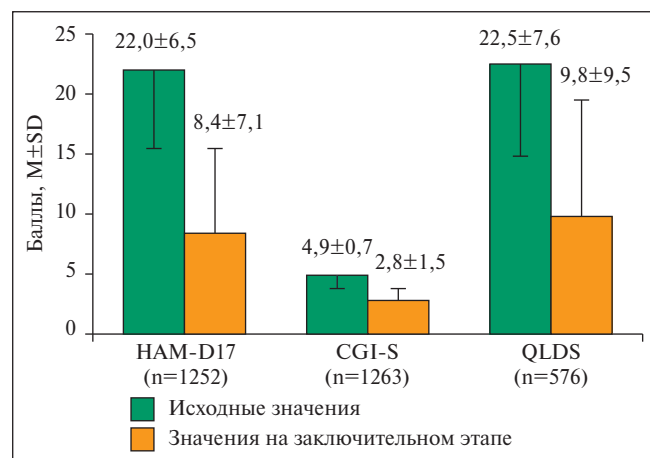


Рис. 1. Изменение клинико-шкальных показателей у пациентов, получавших агомелатин, за период наблюдения [20]. М – среднее, SD – стандартное отклонение

Fig. 1. Change in clinical and scale indicators in patients treated with agomelatine during the observation period [20]

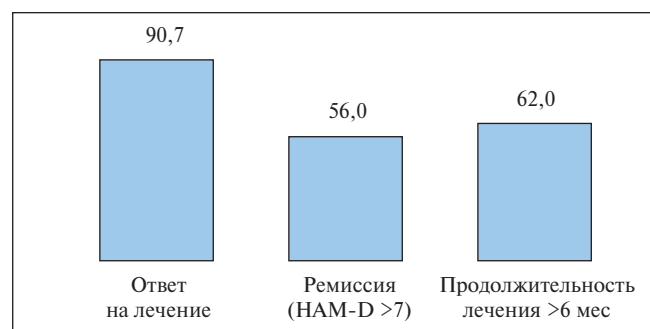


Рис. 2. Доля пациентов с терапевтическим ответом, ремиссией депрессии и длительностью приема агомелатина более 6 мес, % [20]

Fig. 2. The proportion of patients with a therapeutic response, remission of depression and duration of treatment with agomelatine for more than 6 month, % [20]

соответствовало результатам исследований III фазы разработки препарата (15–35%). Характеристики пациентов, у которых доза препарата была повышена до 50 мг, включали большую продолжительность заболевания в анамнезе, наличие повторных депрессивных эпизодов, госпитализации, высокий риск суицида, наличие лечения антидепрессантами на протяжении последнего года, что ассоциируется с плохим ответом на лечение. Несмотря на это, состояние пациентов улучшилось не только на фоне лечения агомелатина, но и после его прекращения. Показатели терапевтического ответа (90,7%) и ремиссии (56,0%) соответствуют данным клинических исследований с оценкой эффективности длительной (6 мес) терапии агомелатином, коррелируют с результатами исследования других антидепрессантов, например вортиоксетина [22], и согласуются с результатами краткосрочного (12 нед) лечения агомелатином в крупном неинтервенционном исследовании, проведенном в Германии [23]. Хороший уровень приверженности лечению может объяснить низкую частоту рецидивов у пациентов, получавших агомелатин (7%), в то время как обычно рецидив возникает примерно у 20% больных, получающих лечение антидепрессантами. Улучшение во всех областях социального функционирования (работа, социальная жизнь, семейная жизнь и домашние обязанности) с уменьшением числа потерянных дней или дней с низкой продуктивностью согласуется с результатами рандомизированных клинических исследований препарата [24].

По сравнению с пациентами, принимавшими агомелатин в фиксированной дозе 25 мг, пациенты, получавшие 50 мг, чаще сообщали о серьезных НЯ, что могло быть связано не только с худшей переносимостью более высокой дозы, но и с более тяжелым течением болезни у этих пациентов исходно.

Хорошая переносимость агомелатина с точки зрения влияния на сексуальную функцию была убедительно продемонстрирована в краткосрочных исследованиях [25]. Мета-анализ A. Serretti и соавт. [26] обобщил результаты исследований, в которых сексуальную функцию направленно изучали путем прямых расспросов и с помощью специальных

анкет. Установлены более высокие уровни возникающей в ходе лечения общей сексуальной дисфункции, а также ее отдельных проявлений, по сравнению с плацебо, при лечении следующими препаратами (ранжированы по убыванию величины эффекта): сертралин, венлафаксин, циталопрам, пароксетин, флуоксетин, имипрамин, фенелзин, дулоксетин, эсциталопрам и флувоксамин. При использовании этих препаратов частота сексуальной дисфункции варьировала от 25,8 до 80,3%. Для таких антидепрессантов, как агомелатин, аминептин, бупропион, моклобемид, мirtазапин и нефазодон, значимых различий с плацебо выявлено не было. Отсутствие негативного влияния агомелатина на сексуальную функцию было подтверждено в условиях клинической практики [20].

Частота повышения уровня АСТ и/или АЛТ составила 0,9% у пациентов, получавших агомелатин в дозе 25 мг, и 2,1% у пациентов, получавших препарат в дозе 25–50 мг, что соответствовало результатам регистрационных исследований агомелатина, а также данным анализа 49 исследований с применением агомелатина [27]. На протяжении 1 года наблюдения не было выявлено признаков тяжелого лекарственного поражения печени. Когортное исследование с участием более 3,8 млн человек, проведенное французским Национальным агентством по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения (L'Agence Nationale de Securite du Medicament et des Produits de Sante, ANSM) также не установило повышенного риска серьезного нарушения функции печени при лечении агомелатином по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [28].

Заключение

Результаты, полученные в репрезентативной для депрессии выборке, включая пациентов с сопутствующими заболеваниями, подтверждают долгосрочную эффективность и хорошую переносимость агомелатина в условиях повседневной клинической практики, что является основой приверженности терапии и служит достижению цели лечения депрессии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3 IGO.
2. Chekroud AM, Foster D, Zheutlin AB, et al. Predicting Barriers to Treatment for Depression in a U.S. National Sample: A Cross-Sectional, Proof-of-Concept Study. *Psychiatr Serv*. 2018 Aug 1;69(8):927-34. doi: 10.1176/appi.ps.201800094. Epub 2018 Jul 2.
3. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br J Psychiatry*. 2017 Feb;210(2):119-24. doi: 10.1192/bjp.bp.116.188078. Epub 2016 Dec 1.
4. Pompili M, Venturini P, Palermo M, et al. Mood disorders medications: predictors of nonadherence: review of the current literature. *Expert Rev Neurother*. 2013 Jul;13(7):809-25. doi: 10.1586/14737175.2013.811976
5. Keyloun KR, Hansen RN, Hepp Z, et al. Adherence and persistence across antidepressant therapeutic classes: a retrospective claims analysis among insured us patients with Major Depressive Disorder (MDD). *CNS Drugs*. 2017 May;31(5):421-32. doi: 10.1007/s40263-017-0417-0
6. Sawada N, Uchida H, Suzuki T, et al. Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. *BMC Psychiatry*. 2009 Jun 16;9:38. doi: 10.1186/1471-244X-9-38
7. Semahegn A, Torpey K, Manu A, et al. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020 Jan 16;9(1):17. doi: 10.1186/s13643-020-1274-3
8. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci*. 2012 May;9(5-6):41-6.
9. Rossom RC, Shortreed S, Coleman KJ, et al. Antidepressant adherence across diverse populations and health care settings. *Depress Anxiety*. 2016 Aug;33(8):765-74. doi: 10.1002/da.22532. Epub 2016 Jun 20.
10. Van der Voort TY, Seldenrijk A, van Meijel B, et al. Functional versus syndromal recovery in patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015 Jun;76(6):e809-14. doi: 10.4088/JCP.14m09548

11. Ishak WW, Mirocha J, James D, et al. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 2015 Jan;131(1):51-60. doi: 10.1111/acps.12301. Epub 2014 Jun 23.
12. Rush AJ, Thase ME. Improving depression outcome by patient-centered medical management. *Am J Psychiatry.* 2018 Dec 1;175(12):1187-98. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18040398. Epub 2018 Sep 17.
13. Ho SC, Jacob SA, Tangiisuran B. Barriers and facilitators of adherence to antidepressants among outpatients with major depressive disorder: a qualitative study. *PLoS One.* 2017 Jun 14;12(6):e0179290. doi: 10.1371/journal.pone.0179290
14. Петрова НН, Кучер ЕО. Побочные эффекты терапии и комплаенс больных депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2012;112(11):77-85. [Petrova NN, Kucher EO. Treatment side effects and compliance in patients with depression. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2012;112(11):77-85 (In Russ.)].
15. Andrade LH, Alonso J, Mneimneh Z, et al. Barriers to mental health treatment: results from the WHO World Mental Health surveys. *Psychol Med.* 2014 Apr;44(6):1303-17. doi: 10.1017/S0033291713001943. Epub 2013 Aug 9.
16. Brenes GA, Danhauer SC, Lyles MF, et al. Barriers to mental health treatment in rural older adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 Nov;23(11):1172-8. doi: 10.1016/j.jagp.2015.06.002. Epub 2015 Jun 17.
17. Gerlach LB, Chiang C, Kales HC. The start predicts the finish: factors associated with antidepressant nonadherence among older veterans during the acute and maintenance treatment phases. *J Clin Psychiatry.* 2019 Mar 26;80(3):18m12476. doi: 10.4088/JCP.18m12476
18. Burton C, Cochran AJ, Cameron IM. Restarting antidepressant treatment following early discontinuation – a primary care database study. *Fam Pract.* 2015 Oct;32(5):520-4. doi: 10.1093/fampra/cmz063. Epub 2015 Aug 5.
19. Sirey JA, Banerjee S, Marino P, et al. Adherence to Depression Treatment in Primary Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2017 Nov 1;74(11):1129-35. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3047
20. Gorwood P, Benichou J, Moore N, et al. Agomelatine in Standard Medical Practice in Depressed Patients: Results of a 1-Year Multicentre Observational Study In France. *Clin Drug Investig.* 2020 Nov;40(11):1009-20. doi: 10.1007/s40261-020-00957-9
21. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network metaanalysis. *Lancet.* 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
22. Vieta E, Loft H, Florea I. Effectiveness of long-term vortioxetine treatment of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 Sep;27(9):877-84. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.06.012. Epub 2017 Jul 8.
23. Laux G; VIVALDI Study Group. The antidepressant agomelatine in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry.* 2012 Nov;45(7):284-91. doi: 10.1055/s-0032-1309003. Epub 2012 May 16.
24. Udristoiu T, Dehelean P, Nuss P, et al. Early effect on general interest, and short-term antidepressant efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) and escitalopram (10–20 mg/day) in outpatients with Major Depressive Disorder. A 12-week randomised double-blind comparative study. *J Affect Disord.* 2016 Jul 15;199:6-12. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.048. Epub 2016 Mar 26.
25. Montejo AL, Deakin JF, Gaillard R, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to escitalopram (20 mg) in healthy volunteers. A 9-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ scale. *J Psychopharmacol.* 2015 Oct;29(10):1119-28. doi: 10.1177/0269881115599385. Epub 2015 Aug 12.
26. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 Jun;29(3):259-66. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a5233f
27. Perlemuter G, Cacoub P, Valla D, et al. Characterisation of agomelatine-induced increase in liver enzymes: frequency and risk factors determined from a pooled analysis of 7605 treated patients. *CNS Drugs.* 2016 Sep;30(9):877-88. doi: 10.1007/s40263-016-0351-6
28. Billioti de Gage S, Collin C, Le-Tri T, et al. Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs.* 2018 Jul;32(7):673-84. doi: 10.1007/s40263-018-0537-1

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.04.2022/28.06.2022/06.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Servier. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Петрова Н.Н. <http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>