

Антидепрессивная и противотревожная эффективность и переносимость агомелатина при лечении депрессии после перенесенного COVID-19 в повседневной клинической практике (неинтервенционное исследование TELESFOR)



Медведев В.Э.¹, Боголепова А.Н.^{2,3}, Морозов Д.П.⁴, Квасников Б.Б.⁴

¹Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН)», Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴АО «Сервье», Москва
¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;
³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 125196, Москва, ул. Лесная, 7

Депрессия и тревога являются одними из наиболее распространенных расстройств, наблюдаемых у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

Цель исследования — оценка антидепрессивной эффективности и переносимости агомелатина у пациентов с развившимся после инфекции COVID-19 депрессивным эпизодом (ДЭ) в повседневной клинической практике.

Материал и методы. В многоцентровое наблюдательное исследование TELESFOR были включены амбулаторные пациенты в возрасте 18–65 лет, у которых в течение 3 мес после разрешения лабораторно подтвержденной инфекции COVID-19 развился ДЭ (сумма баллов 8–24 по Шкале депрессии Гамильтона — HAMD-17) и которые начали монотерапию агомелатином. Оценка состояния пациентов осуществлялась при включении пациентов в исследование и далее на 2, 4 и 8-й неделе наблюдательного периода. Первичной конечной точкой явилось изменение баллов шкалы HAMD-17 к 8-й неделе наблюдения за пациентами, принимающими в качестве антидепрессивной терапии агомелатин. Как основные вторичные конечные переменные оценивались динамика баллов по пунктам 10 (психическая тревога) и 11 (соматическая тревога) шкалы HAMD-17, доля респондеров и ремиттеров (по шкале HAMD-17), а также влияние на качество жизни (КЖ) по опроснику SF-36. Переносимость агомелатина оценивалась при каждом визите. В анализ эффективности и безопасности включали данные всех пациентов, вошедших в исследование и хотя бы однократно принявших агомелатин. В окончательный анализ были включены данные 103 пациентов, из них 73 женщины (70,9%).

Результаты. Терапия агомелатином сопровождалась значительным улучшением тяжести депрессии: средний общий балл по HAMD-17 на 2, 4 и 8-й неделе статистически значимо снизился с $16,3 \pm 4,7$ на момент включения до $13,7 \pm 4,5$; $9,5 \pm 4,9$ и $5,4 \pm 3,6$ балла — на $2,6 \pm 3,3$; $6,7 \pm 5,3$ и $10,9 \pm 4,9$ балла соответственно по сравнению с исходным значением ($p < 0,0001$ для всех временных точек). Также наблюдалось значимое снижение среднего балла по пункту 10 (психическая тревога) и пункту 11 (соматическая тревога) шкалы HAMD-17 с $1,4 \pm 0,9$ и $1,3 \pm 0,8$ на момент включения до $0,5 \pm 0,6$ и $0,6 \pm 0,6$ балла соответственно к 8-й неделе наблюдения ($p < 0,0001$). Показатели шкал физического функционирования и психического здоровья опросника SF-36 значимо улучшились по сравнению с исходными значениями — с $39,7 \pm 8,4$ до $50,5 \pm 5,7$ балла ($p < 0,0001$) и с $37,3 \pm 8,6$ до $58,7 \pm 6,9$ балла ($p < 0,0001$) соответственно к 8-й неделе. Доля респондеров составила 81,4%, доля ремиттеров — 71,6%. Агомелатин хорошо переносился в течение всего периода наблюдения. Нежелательных явлений, приведших к прекращению приема препарата, зарегистрировано не было. У одного пациента отмечена неэффективность терапии, в связи с чем пациент прекратил участие в исследовании.

Заключение. Лечение агомелатином пациентов с ДЭ после перенесенного COVID-19 характеризуется значительной антидепрессивной и анксиолитической эффективностью, улучшением КЖ и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: агомелатин; COVID-19; депрессивный эпизод; рутинная клиническая практика.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@pfur.ru

Для ссылки: Медведев ВЭ, Боголепова АН, Морозов ДП, Квасников ББ. Антидепрессивная и противотревожная эффективность и переносимость агомелатина при лечении депрессии после перенесенного COVID-19 в повседневной клинической практике (неинтервенционное исследование TELESFOR). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):61–70.
DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-61-70

Antidepressant and anxiolytic efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression after COVID-19 in daily clinical practice (non-interventional study TELESFOR)Medvedev V.E.¹, Bogolepova A.N.^{2,3}, Morozov D.P.⁴, Kvasnikov B.B.⁴

¹Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; ³Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴"Servier", Moscow; ¹⁶, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ²¹, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³¹, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ⁴⁷, Lesnaya St., Moscow 125196, Russia

Depression and anxiety are among the most common disorders observed in patients after COVID-19 coronavirus infection.

Objective: to evaluate the antidepressant efficacy and tolerability of agomelatine in patients with a depressive episode (DE) after COVID-19 infection in everyday clinical practice.

Material and methods. The multicenter observational study TELESFOR included outpatients aged 18 to 65 years who developed DE (Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) score of 8–24) within 3 months of the resolution of a laboratory-confirmed COVID-19 infection and started monotherapy with agomelatine. Patients were assessed at enrolment and subsequently at weeks 2, 4 and 8 of the observation period. The primary endpoint was the change in HAMD-17 scores by week 8 of the observation in patients taking agomelatine as an antidepressant. The main secondary outcome variables were the dynamics of scores for items 10 (psychic anxiety) and 11 (somatic anxiety) of the HAMD-17 scale, the proportion of responders and remitters (according to the HAMD-17 scale) and the impact on quality of life (QOL) according to the SF-36 questionnaire. The tolerability of agomelatine was assessed at each visit. Data from all patients who participated in the study and took agomelatine at least once were included in the efficacy and safety analysis. The final analysis included data from 103 patients, including 73 women (70.9%).

Results. Treatment with agomelatine was associated with a significant improvement in depression severity: the mean HAMD-17 total score decreased statistically significantly at weeks 2, 4 and 8 from 16.3±4.7 at study inclusion to 13.7±4.5, 9.5±4.9 and 5.4±3.6 points – by 2.6±3.3, 6.7±5.3 and 10.9±4.9 points, respectively, compared to baseline ($p<0.0001$ for all time points). The average score for item 10 (psychic anxiety) and item 11 (somatic anxiety) of the HAMD-17 scale also decreased significantly from 1.4±0.9 and 1.3±0.8 at baseline to 0.5±0.6 and 0.6±0.6 points by the eighth week of observation ($p<0.0001$). The indicators of the scales for physical functioning and mental health of the SF-36 questionnaire improved significantly compared to the initial values – from 39.7±8.4 to 50.5±5.7 points ($p<0.0001$) and from 37.3±8.6 to 58.7±6.9 points ($p<0.0001$) respectively, by the eighth week. The proportion of responders was 81.4%, the proportion of remitters was 71.6%. Agomelatine was well tolerated during the entire observation period. No adverse events were recorded that led to discontinuation of the drug. One patient showed inefficacy of the treatment, so he discontinued participation in the study.

Conclusion. The treatment of patients with DE after COVID-19 with agomelatine is characterized by significant antidepressant and anxiolytic efficacy, improved QOL and good tolerability.

Keywords: agomelatine; COVID-19; depressive episode; routine clinical practice.

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@pfur.ru

For reference: Medvedev VE, Bogolepova AN, Morozov DP, Kvasnikov BB. Antidepressant and anxiolytic efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression after COVID-19 in daily clinical practice (non-interventional study TELESFOR). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):61–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-61-70

Коронавирусная инфекция COVID-19 – заболевание с широким спектром проявлений, включающих как бессимптомное, так и тяжелое течение вплоть до смертельного исхода [1]. Помимо влияния «острого» периода заболевания, все больше научных и клинических данных указывают на долгосрочные последствия, которые могут затрагивать множество систем органов [2]. Депрессия, тревога, астения, расстройства сна и когнитивные нарушения признаны наиболее распространенными долгосрочными нейropsychиатрическими осложнениями COVID-19, что подчеркивает важность контроля нейropsychиатрического статуса при мультидисциплинарном ведении пациентов после «острого» периода COVID-19 [3–5].

В систематическом обзоре психиатрических последствий COVID-19 уже в 2021 г. наиболее часто отмечались такие расстройства, как депрессия и/или тревога, которые регистрировались в 47 из 66 исследований [6]. Клинически выраженная депрессия диагностирована примерно

у 25–40% пациентов через 1, 3 и 6 мес после перенесенного COVID-19; это позволяет предположить, что у многих пациентов после острого периода инфекции возникают депрессивные расстройства [5, 7–9]. Некоторые авторы отмечают наличие сохраняющихся нарушений цикла «сон–бодрствование» после восстановления от COVID-19 [10–12]. Однако в этих исследованиях оценка аффективного статуса таких пациентов не проводилась, что позволяет предположить наличие у части пациентов с нарушениями сна аффективных (депрессивных) расстройств.

Депрессия после COVID-19 может влиять на когнитивную деятельность и повседневное функционирование пациентов, являясь причиной усталости и увеличивая бремя неинфекционных заболеваний, связанных с психиатрической инвалидностью [7, 8].

Лечение «постковидных» депрессий включает как стандартные методы психофармакотерапии и психотерапии (когнитивно-поведенческая, экспозиционная и др.), так

и комплекс мер, направленных на улучшение физического самочувствия и снижение уровня тревожности и ипохондрических опасений больных (физиопроцедуры, реабилитация, регулярная физическая активность и пр.) [4, 11].

Несмотря на большое количество пациентов, перенесших COVID-19, данные об эффективности фармакологического лечения депрессивных расстройств у этой группы недостаточны. Немногочисленные исследования были посвящены потенциальным противовирусным свойствам антидепрессантов, таких как флуоксетин [13–15] и флувоксамин [16–18], в основном в «остром» периоде COVID-19. Большинство исследований, посвященных эффективности антидепрессантов в отношении депрессивных расстройств после перенесенного COVID-19, ограничиваются несколькими работами, в которых пациентам назначали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [18–20].

Агомелатин – антидепрессант, действующий как агонист мелатонинергических MT_1/MT_2 -рецепторов и антагонист серотонинергических 5-HT_{2C}-рецепторов. Эффективность и безопасность агомелатина при терапии депрессивного эпизода (ДЭ) продемонстрирована в краткосрочных и долгосрочных контролируемых исследованиях, а также в клинической практике, в том числе у пациентов с широким кругом соматических заболеваний [21–34].

Предполагается, что применение агомелатина может быть благоприятным терапевтическим выбором для пациентов с депрессией, возникшей после COVID-19, однако в настоящее время отсутствуют данные о его клинической эффективности в этой популяции в рутинной клинической практике.

Целью настоящего исследования было изучение антидепрессивной эффективности и переносимости агомелатина у пациентов с ДЭ, развившимся после COVID-19, в амбулаторных условиях.

Материал и методы. TELESFOR (от греч. Τελεσφοροϛ – «приносящий пользу», у древних греков – бог выздоровления) – многоцентровое observational исследование, проведенное в амбулаторных государственных и частных клиниках в четырех городах России в период с марта 2022 г. по февраль 2023 г. В исследование были включены пациенты в возрасте 18–65 лет, у которых ДЭ развился в течение 3 мес после перенесенной инфекции COVID-19 и лечение которых было начато с агомелатина. Степень тяжести ДЭ измерялась с помощью Шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HAMD-17), где общий балл 0–7 считается нормальным значением, 8–16 баллов свидетельствуют о депрессии легкой степени, 17–24 – о депрессии умеренной степени, а 25 баллов и более указывают на тяжелую депрессию [35]. В данное исследование включались пациенты с общим баллом 8–24 по шкале HAMD-17.

В исследование не включались пациенты с суицидальным риском (оценка ≥ 2 по пункту 3 шкалы HAMD-17 и/или по клинической оценке исследователя), психотическими симптомами (по клинической оценке исследователя) или иными психическими расстройствами/заболеваниями; с некомпенсированными тяжелыми соматическими или неврологическими заболеваниями; с неподтвержденным COVID-19.

Агомелатин назначался в соответствии с утвержденной в России общей характеристикой лекарственного пре-

парата и клиническими рекомендациями. В связи с наблюдательным характером исследования протокол не предусматривал распределения пациентов на ту или иную стратегию лечения. Назначение агомелатина не определялось заранее протоколом исследования, решение принималось врачом, проводящим исследование, и не зависело от решения о включении пациента в исследование. Всем включенным в исследование пациентам начинали лечение агомелатином 25 мг однократно перед сном в течение не менее 8 нед. В случае недостаточной эффективности агомелатина через 2 нед лечения и на основании мнения врача-исследователя суточная доза могла быть увеличена до 50 мг перед сном.

При включении в исследование у пациентов помимо клинических и социально-демографических данных учитывались степень тяжести депрессии, уровень тревоги и качество жизни (КЖ). Данные об истории заболевания и степени тяжести COVID-19 оценивались ретроспективно по информации из медицинской документации. Далее оценку пациентов проводили при последующих визитах в клинику через 2, 4 и 8 нед проспективного наблюдения.

Первичной конечной переменной исследования считалось среднее изменение общего балла по шкале HAMD-17 к 8-й неделе наблюдения в сравнении с исходным значением. В качестве основных вторичных переменных оценивалась динамика изменения средних значений баллов по пункту 10 – психическая тревога и пункту 11 – соматическая тревога шкалы HAMD-17, а также определенная исследователем общая тяжесть заболевания пациента, оцененная по Шкале клинического общего клинического впечатления – улучшение (Clinical Global Impressions Scale – improvement scale, CGI-I). КЖ пациентов оценивалось с помощью опросника SF-36. Дополнительные вторичные показатели эффективности включали долю пациентов с ответом на лечение агомелатином (определяемым как снижение исходного балла HAMD-17 на 50% и более) – респондеров, а также долю пациентов в ремиссии (определяемой как общий балл HAMD-17 ≤ 7 на 8-й неделе периода наблюдения).

Анализировались число и доля пациентов с зарегистрированными нежелательными явлениями (НЯ) и побочными реакциями, включая те, которые могли привести к прекращению приема препарата во время исследования.

Протокол исследования был одобрен Московским городским независимым комитетом по этике 17 марта 2022 г. (протокол одобрения №3) и проводился в соответствии с Хельсинкской декларацией и локальными нормативными требованиями. Все участники дали информированное согласие перед включением в исследование (NCT05323994).

Статистическая обработка данных. Для обработки результатов этого неинтервенционного наблюдательного исследования использовались методы описательной и сравнительной статистики. Непрерывные переменные представлены как среднее и стандартное отклонение или медиана и интерквартильный интервал (если распределение не является нормальным). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и долей (процентов).

В статистический анализ были включены только те пациенты, для которых данные о первичной конечной переменной (оценка по шкале HAMD-17) были доступны на исходном уровне и в конце периода наблюдения. Для изучения взаимосвязей между наблюдаемой антидепрессивной

эффективностью агомелатина и рядом демографических и клинических характеристик использовался регрессионный анализ обобщенного линейного моделирования. Для этого проведено одномерное регрессионное моделирование с использованием следующих ковариат: возраст, пол, исходный общий балл по шкале HAM-D-17, тяжесть COVID-19, время от начала заболевания COVID-19 и статус приема любых антидепрессантов до визита включения в исследование. Уровень статистической значимости для одномерного анализа был установлен на уровне $p < 0,05$. Для каждого значимого предиктора, выявленного в одномерном анализе, также проведено многомерное линейное регрессионное моделирование.

Для оценки необходимого размера выборки были сделаны следующие предположения. Рассчитано, что включение 28 пациентов будет достаточным для обнаружения разницы среднего значения первичной переменной в 3,0 балла к концу периода наблюдения по сравнению с исходной величиной при 90% мощности и одностороннем уровне значимости 0,05. Учитывая наблюдательный характер исследования, предполагалось, что потеря пациентов для наблюдения может составить около 30%. Поэтому в исследование необходимо включить не менее 40 амбулаторных пациентов.

Всего в исследование было включено 104 пациента. Один пациент не соответствовал критерию включения по тяжести депрессии на исходном уровне и был исключен. Таким образом, данные 103 (99,03%) пациентов составили полный набор данных для анализа (Full Analysis Set, FAS). Один пациент из FAS досрочно прекратил участие в исследовании из-за отсутствия эффекта от лечения агомелатином, что потребовало назначения другого антидепрессанта.

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Большинство пациентов – женщины ($n=73$; 70,9%); средний возраст пациентов составил $44,0 \pm 13,3$ года. Большинство пациентов (79,6%) работали, и ни один ранее не получал лечения антидепрессантами.

На исходном уровне 22 пациента (21,4%) сообщили, что за последние 3 мес они перенесли инфекцию COVID-19 средней тяжести, а 81 (78,6%) имел в анамнезе легкую форму COVID-19. Среднее время после перенесенной инфекции COVID-19 до визита включения составило $2,1 \pm 0,7$ мес.

Для изучения взаимосвязи между демографическими и клиническими характеристиками и наблюдаемой клинической эффективностью агомелатина в отношении депрессии было проведено несколько линейных регрессионных анализов.

Результаты. Исходная оценка тяжести депрессивного эпизода показала, что пациенты почти поровну распределились между легкой ($n=55$; 53,4%) и умеренной ($n=48$; 46,6%) степенью тяжести депрессии. Средний общий балл по шкале HAM-D-17 при исходном значении составил $16,3 \pm 4,7$, а средний балл по двум компонентам тревоги шкалы HAM-D-17 (пункты 10 и 11) – $1,4 \pm 0,9$ и $1,3 \pm 0,8$ соответственно. Средние исходные баллы по опроснику SF-36 достигали $39,7 \pm 8,4$ для шкалы физического функционирования и $37,2 \pm 8,7$ для шкалы психического здоровья.

Эффективность. После начала лечения агомелатином наблюдалось значительное уменьшение тяжести депрессии, оцениваемой по шкале HAM-D-17. Средний общий балл по шкале HAM-D-17 снизился по сравнению с исходным зна-

чением на $2,6 \pm 3,3$ (до $13,7 \pm 4,5$; $p < 0,0001$) на 2-й неделе, а также на $6,7 \pm 5,3$ (до $9,5 \pm 4,9$) и на $10,9 \pm 4,9$ (до $5,4 \pm 3,6$) на 4-й и 8-й неделе ($p < 0,0001$ для обоих случаев) соответственно (рис. 1).

Терапия агомелатином также ассоциировалась со значительным уменьшением симптомов тревоги. Средний балл пункта 10 (психическая тревога) шкалы HAM-D-17 снизился с исходного $1,4 \pm 0,9$ до $0,5 \pm 0,6$ на 8-й неделе (рис. 2); среднее изменение по сравнению с исходным значением составило 0,9 балла (95% ДИ от -1,1 до -0,7; $p < 0,0001$). Средний балл пункта 11 (соматическая тревога) шкалы HAM-D-17 снизился с $1,3 \pm 0,8$ до $0,6 \pm 0,6$, среднее изменение составило 0,7 (95% ДИ от -0,8 до -0,5; $p < 0,0001$) на 8-й неделе (рис. 3).

Во время каждого визита исследования отмечалось значительное уменьшение выраженности депрессии по клиническим оценкам исследователей. Средний балл шкалы CGI-I снизился с $3,4 \pm 0,8$ на 2-й неделе до $2,3 \pm 1,0$ на 4-й неделе (среднее изменение -1,0; $p < 0,0001$) и до $1,3 \pm 0,6$ на 8-й неделе (среднее изменение -2,0 по сравнению со 2-й неделей; $p < 0,0001$; рис. 4). На 8-й неделе 81,4% пациентов ответили на лечение агомелатином, продемонстрировав снижение общего балла по шкале HAM-D-17 не менее чем на

Таблица 1. Социодемографические и клинические характеристики выборки на исходном уровне

Table 1. Baseline sociodemographic and clinical characteristics of the cohort

Параметр	Значение
Возраст, годы, M±SD	44,0±13,3)
Пол, n (%):	
мужчины	30 (29,1)
женщины	73 (70,9)
Профессиональный статус, n (%):	
студент	8 (7,8)
работает	82 (79,6)
не работает	1 (1,0)
домохозяйка	7 (6,8)
пенсионер	5 (4,9)
Степень тяжести COVID-19, n (%):	
легкая	81 (78,6)
умеренная	22 (21,4)
Время после заболевания COVID-19, мес, M±SD	2,0±0,7
Предыдущая терапия антидепрессантами (n, %):	
да	0
нет	103 (100)
Тяжесть депрессии, n (%):	
легкая	55 (53,4)
умеренная	48 (46,6)
тяжелая	0
Оценка по шкале HAM-D-17, баллы, M±SD:	
средний общий балл	16,3±4,7
средний балл по пункту 10	1,4±0,9
средний балл по пункту 11	1,3±0,8
SF-36, баллы, M±SD:	
шкала физического функционирования	39,7±8,4
шкала психического здоровья	37,2±8,7

50% по сравнению с исходным значением. Кроме того, у 71,6% пациентов наблюдалась ремиссия (общий балл HAMD-17 ≤ 7).

Помимо этого, зафиксировано значительное улучшение КЖ пациентов, что выражалось в увеличении среднего балла шкалы физического функционирования (рис. 5) и шкалы психического здоровья (рис. 6) опросника SF-36. Средний балл шкалы физического функционирования увеличился с исходного $39,7 \pm 8,4$ до $45,8 \pm 7,6$ на 4-й неделе (среднее изменение $+6,2 \pm 8,6$ по сравнению с исходным значением; $p < 0,0001$) и до $50,5 \pm 5,7$ на 8-й неделе (среднее изменение $+11,1 \pm 7,3$ по сравнению с исходным значением; $p < 0,0001$). Средний балл шкалы психического здоровья

опросника SF-36 возрос с исходного значения $37,3 \pm 8,6$ до $39,8 \pm 8,2$ (неделя 2), $47,6 \pm 8,5$ (неделя 4) и $58,7 \pm 6,9$ (неделя 8), что привело к средним изменениям на $2,7 \pm 4,8$; $10,5 \pm 6,8$ и $21,4 \pm 8,9$ на 2, 4 и 8-й неделе соответственно ($p < 0,0001$ для всех временных точек по сравнению с исходным значением).

Поисковый анализ взаимосвязей с антидепрессивной эффективностью агомелатина. Однофакторный регрессионный анализ показал, что исходная степень тяжести депрессии (коэффициент регрессии $-0,741$; $p < 0,0001$), умеренная тяжесть COVID-19 (коэффициент регрессии $-3,395$; $p = 0,0035$) и время с момента начала заболевания COVID-19 (коэффициент регрессии $-2,395$; $p = 0,0006$) были параметрами

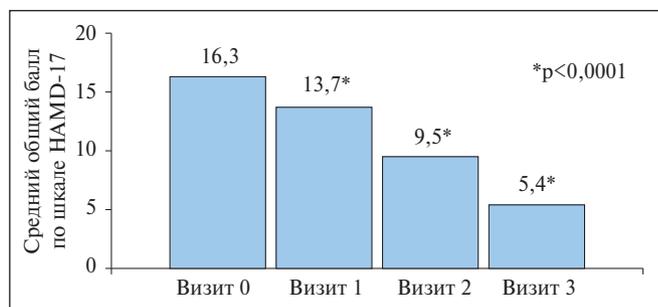


Рис. 1. Динамика среднего общего балла по шкале HAMD-17
Fig. 1. Dynamics of the average total score on the HAMD-17 scale

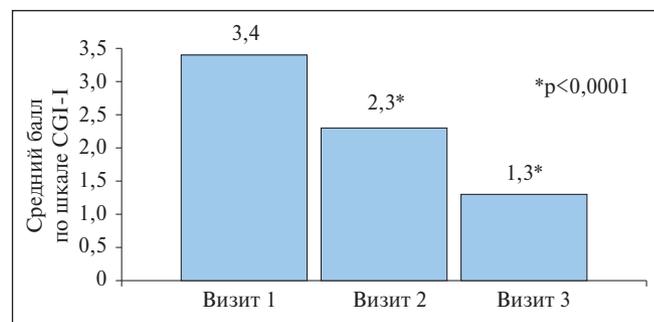


Рис. 4. Динамика среднего балла по шкале CGI-I
Fig. 4. Dynamics of the average score on the CGI-I scale

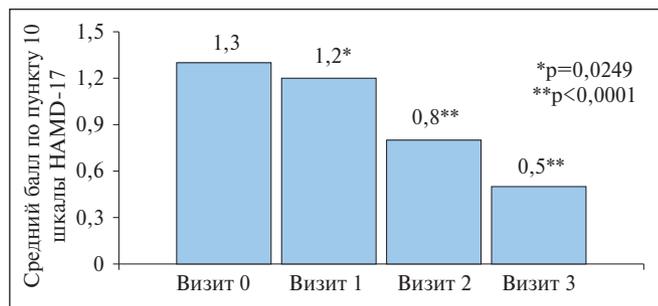


Рис. 2. Динамика среднего балла по пункту 10 (психическая тревога) шкалы HAMD-17
Fig. 2. Dynamics of the average score for item 10 (psychic anxiety) of the HAMD-17 scale

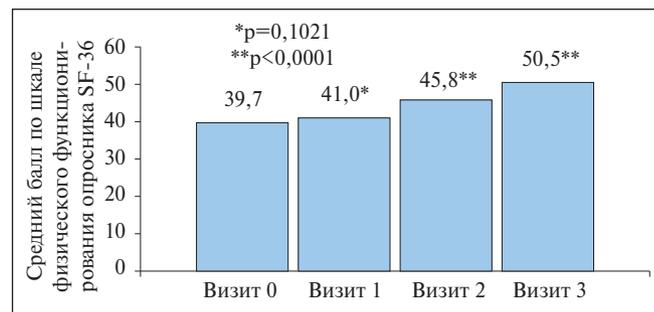


Рис. 5. Динамика среднего балла по шкале физического функционирования опросника SF-36
Fig. 5. Dynamics of the average score on the physical functioning scale of the SF-36 questionnaire

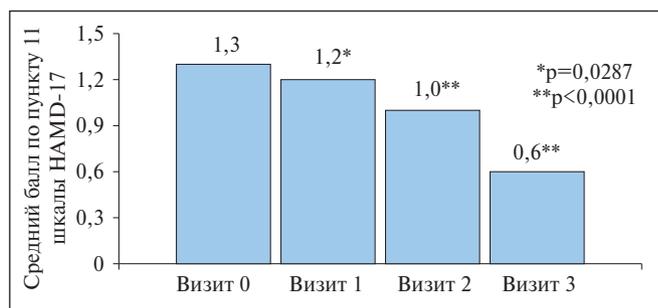


Рис. 3. Динамика среднего балла по пункту 11 (соматическая тревога) шкалы HAMD-17.
Fig. 3. Dynamics of the average score for item 11 (somatic anxiety) of the HAMD-17 scale

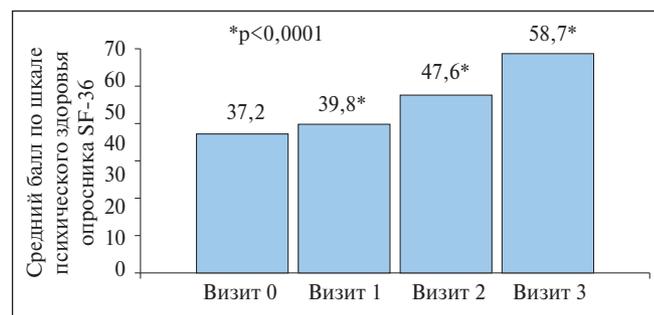


Рис. 6. Динамика среднего балла по шкале психического здоровья опросника SF-36
Fig. 6. Dynamics of the average score on the mental health scale of the SF-36 questionnaire

ми, имеющими статистически значимую связь со снижением общего балла HAMD-17 в конце наблюдения (визит на 8-й неделе). Все коэффициенты были отрицательными, что указывает на обратную связь между этими параметрами и наблюдаемым снижением тяжести депрессии. Однако после проведения многофакторного регрессионного анализа единственным параметром, значимо связанным со снижением тяжести депрессии на 8-й неделе, оказалась исходная степень тяжести депрессии, выраженная в общем балле HAMD-17 (коэффициент регрессии -0,70; $p < 0,0001$).

При проведении однофакторного регрессионного анализа для изучения взаимосвязи между интересующими нас параметрами и эффективностью агомелатина в отношении снижения выраженности тревоги и улучшения КЖ пациентов средний общий балл HAMD-17 на исходном уровне оказался единственным предиктором, ассоциировавшимся с более выраженным снижением психической (коэффициент регрессии -0,053; $p = 0,0027$) и соматической (коэффициент регрессии -0,035; $p = 0,0029$) тревоги и улучшением КЖ (физическое функционирование: коэффициент регрессии 0,37; $p = 0,0149$; психическое здоровье: коэффициент регрессии 0,035; $p = 0,0297$) у пациентов, принимавших агомелатин (табл. 2).

Безопасность. В ходе исследования было зарегистрировано одно НЯ у одного пациента (0,97%). Это событие было классифицировано как отсутствие эффекта от лечения агомелатином и привело к отмене терапии препаратом с последующим началом лечения другим антидепрессантом. Серьезных НЯ или лекарственных реакций, связанных с лечением агомелатином, не наблюдалось.

Обсуждение. Появление таких симптомов, как депрессия, тревога и нарушения сна, в течение 3 мес после заболевания COVID-19 встречается часто [36]. Точные механизмы, участвующие в возникновении депрессии после перенесенного COVID-19, не установлены. В отдельных работах обсуждаются такие факторы риска, как наличие предшествующего психопатологического анамнеза, стрессогенных факторов пандемии (социальная изоляция, изменение привычного образа жизни и угроза смерти), а также роль системного воспаления, вызванного острой вирусной инфекцией [37–40].

В настоящем исследовании продемонстрирована антидепрессивная эффективность агомелатина у пациентов с ДЭ, развившимся после COVID-19, со статистически значимым улучшением к каждому визиту. На момент включения в наблюдение у всех пациентов была диагностирована депрессия легкой или умеренной степени. После начала приема агомелатина значительное улучшение общего балла по шкале HAMD-17 наблюдалось уже через 2 нед терапии. Улучшение продолжалось на протяжении всего исследования, и к 8-й неделе сумма баллов по шкале HAMD-17 снизилась на 10,9 балла и составила в среднем 5,4 балла (нормой считается показатель 0–7 баллов [35]). Уменьшение степени выраженности депрессивных симптомов на фоне лечения агомелатином было подтверждено результатами по шкале CGI-I на 8-й неделе, которые показали статистически значимое улучшение состояния пациентов по сравнению с исходным значением.

Тревога часто встречается у пациентов с депрессией и ассоциируется с худшим прогнозом, повышением частоты инвалидизации и более частым приемом лекарств. Это так-

же частый психопатологический симптомокомплекс, возникающий после перенесенного заболевания COVID-19, особенно среди пациентов, находившихся на стационарном лечении в «острый» период COVID-19 [36]. В исследовании TELESFOR наблюдалась положительная динамика тревожной симптоматики, что подтверждалось снижением баллов по пунктам шкалы HAMD-17 (пункт 10 – психическая тревога и пункт 11 – соматическая тревога). Значимое

Таблица 2. *Однофакторный линейный регрессионный анализ, описывающий связь между демографическими и клиническими параметрами и изменениями тревожности и КЖ на фоне терапии агомелатином*

Table 2. *Univariate linear regression analysis describing the relationship between demographic and clinical parameters and changes in anxiety and quality of life during agomelatine therapy*

Ковариата	Коэффициент регрессии	p
<i>Тревога: пункт 10 шкалы HAMD-17</i>		
Возраст	-0,008	0,2158
Пол (муж.)	-0,092	0,6222
Исходный общий балл по шкале HAMD-17	-0,053	0,0027
Тяжесть COVID-19 (умеренная)	-0,009	0,9648
Время с момента заболевания COVID-19	-0,228	0,0659
<i>Тревога: пункт 11 шкалы HAMD-17</i>		
Возраст	-0,003	0,6239
Пол (муж.)	0,094	0,5711
Исходный общий балл HAMD-17	-0,035	0,0297
Тяжесть COVID-19 (умеренная)	-0,019	0,9168
Время с момента заболевания COVID-19	0,013	0,9042
<i>Шкала физического функционирования SF-36</i>		
Возраст	-0,007	0,8987
Пол (муж.)	-1,832	0,2499
Исходный общий балл HAMD-17	0,373	0,0149
Тяжесть COVID-19 (умеренная)	0,692	0,6958
Время с момента заболевания COVID-19	-1,708	0,1091
<i>Шкала психического здоровья SF-36</i>		
Возраст	-0,079	0,2392
Пол (муж.)	-0,693	0,7227
Исходный общий балл HAMD-17	0,557	0,0027
Тяжесть COVID-19 (умеренная)	3,428	0,1108
Время с момента заболевания COVID-19	0,569	0,6644

улучшение по пунктам 10 и 11 регистрировалось уже через 2 нед и сохранялось и к 4-й, и к 8-й неделе терапии агомелатином.

Наблюдаемый положительный эффект терапии агомелатином на соматические и психические симптомы тревоги согласуется с анксиолитическим действием препарата, о котором ранее сообщалось в других российских наблюдательных исследованиях у пациентов с более тяжелой депрессией [41, 42]. В исследовании ЭМОЦИЯ средняя разница между значением баллов к 6-й неделе и исходной величиной по пункту 10 шкалы HAMD-17 (психическая тревога) составила 0,9 ($p < 0,00001$) [24]. Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении показателя пункта 11 HAMD-17 (соматическая тревога), где средняя разница от исходного значения до 6-й недели составила 1,21 балла ($p < 0,00001$) [24]. Сопоставимые результаты были продемонстрированы в исследовании ХРОНОС: средние различия в показателях психической и соматической тревоги составили 0,6 и 0,5 балла соответственно после 6 нед лечения агомелатином [43]. В исследованиях ЭМОЦИЯ и ХРОНОС снижение общего балла по обоим пунктам, оценивающим тревогу, было статистически значимым уже через 2 нед лечения [24, 43].

В данном исследовании был проведен анализ чувствительности с использованием регрессионного моделирования, чтобы выяснить, зависит ли клиническая эффективность агомелатина от параметров, которые, как известно, могут влиять на величину клинического эффекта антидепрессивной терапии. Единственным параметром, который был значимо и отрицательно связан с клинической эффективностью агомелатина, оказалась исходная степень тяжести депрессии (коэффициент регрессии $-0,70$; $p < 0,0001$). Отрицательное значение коэффициента указывает на то, что исходное увеличение средней величины баллов шкалы HAMD-17 на 1,0 балл ассоциировалось к концу исследования с более выраженным снижением баллов шкалы HAMD-17 на 0,7. Иными словами, чем тяжелее была депрессия на старте терапии агомелатином, тем более выраженной являлась его антидепрессивная эффективность к концу наблюдения.

Результаты регрессионного моделирования свидетельствуют, что возраст, пол, тяжесть перенесенной инфекции COVID-19, так же как и время, прошедшее с момента перенесенной инфекции COVID-19 до старта терапии агомелатином, не влияли на противотревожную эффективность агомелатина. Единственной клинической характеристикой, влияющей на эффективность агомелатина в отношении тревоги, также был исходный балл по шкале HAMD-17 с коэффициентом регрессии $-0,053$ ($p = 0,003$) для пункта 10 (психическая тревога) и $-0,035$ ($p = 0,029$) для пункта 11 (соматическая тревога); это означает, что при увеличении исходного общего балла по шкале HAMD-17 на 1 пункт средние баллы по пунктам 10 и 11 более выражено снижаются на 0,035 и 0,053 пункта соответственно. Иными словами, агомелатин вновь продемонстрировал более значительное уменьшение тревоги у тех пациентов, которые имели более тяжелую депрессию к моменту начала терапии агомелатином.

Другие наблюдательные исследования агомелатина, проведенные в рутинной клинической практике, показали аналогичные результаты [24, 43, 44]. Пациенты в исследова-

ниях ЭМОЦИЯ, ХРОНОС и РИТМ имели более тяжелую депрессию при исходном значении, чем пациенты в исследовании TELESFOR, о чем свидетельствуют исходные средние значения общего балла по шкале HAMD-17 в указанных исследованиях: 22,1; 22,4; 23,6 и 16,3 соответственно. Наблюдаемое в этих трех исследованиях снижение общего балла по шкале HAMD-17 также было более значимо и составило 17,1; 18 и 19,9 балла соответственно. Таким образом, в рутинной клинической практике эффективность агомелатина была продемонстрирована при лечении депрессией различной степени тяжести.

Имеющиеся данные, подтверждающие роль рецепторов 5-HT_{2C} в индукции тревожного состояния, а также антагонизм агомелатина в отношении рецепторов этого типа [45, 46], могут объяснить анксиолитический эффект препарата. Антидепрессивная и анксиолитическая эффективность агомелатина в данном исследовании может быть дополнительно объяснена его антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими и антицитотоксическими свойствами [46, 47]. Агомелатин снижает выработку интерлейкина-1 β , интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α — основных медиаторов цитокинового шторма и септического шока. Он также угнетает активность инфламасомы NLRP3, предотвращает инфльтрацию макрофагов и активацию микроглиальных клеток, уменьшает апоптоз клеток за счет влияния на NF- κ B-сигнальный каскад [48–50]. Однако для более убедительных и окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования, изучающие взаимосвязь между противовоспалительными плейотропными свойствами агомелатина и его антидепрессивной эффективностью.

В исследовании TELESFOR терапия агомелатином ассоциировалась с улучшением КЖ пациентов, проявившимся значительным увеличением среднего балла шкалы физического функционирования и шкалы психического здоровья опросника SF-36. Эти улучшения достигали статистической значимости уже через 4 нед лечения и оставались статистически значимыми до конца периода наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия агомелатином способна быстро улучшить психическое и соматическое состояние, а также КЖ у пациентов с изначально легкой и умеренной депрессией в рутинной клинической практике. Другие исследования агомелатина продемонстрировали аналогичные результаты у широкого круга амбулаторных пациентов. В исследовании ПУЛЬС лечение агомелатином было связано с увеличением среднего балла шкалы физического функционирования и шкалы психического здоровья опросника SF-36 с 3-й по 12-ю неделю ($p < 0,00001$) [26]. В исследовании ЭМОЦИЯ самочувствие пациентов оценивалось с помощью визуальной аналоговой шкалы, которая показала значительную положительную динамику с 19,7 балла на исходном уровне до 73,3 балла ($p < 0,00001$) после 6-недельного курса лечения агомелатином [24]. Оценка трудоспособности пациентов также выявила значительное улучшение, отразившееся в наблюдаемом увеличении оценки по визуальной аналоговой шкале с 14,3 до 70,4 балла ($p < 0,00001$) [24].

Большая часть пациентов (81,4%) в исследовании TELESFOR ответили на терапию агомелатином, а 71,6% участников достигли ремиссии в конце периода наблюдения. Наблюдаемый высокий процент ответивших на тера-

пию и достигших ремиссии согласуется с данными других наблюдательных исследований эффективности агомелатина, в которых доля пациентов, ответивших на терапию, составляла от 60 до 97%, а доля считавшихся достигшими ремиссии варьировала в диапазоне от 32 до 81% [24, 26, 41–44, 51–53].

Лечение агомелатином было безопасным и хорошо переносилось, что подтверждалось отсутствием серьезных НЯ и случаев прекращения лечения из-за побочных реакций. Только одно НЯ (неэффективность препарата) было зарегистрировано у одного пациента (0,97%). Эти данные согласуются с результатами большого систематического обзора и сетевого метаанализа эффективности и переносимости 21 антидепрессанта, которые показали, что у пациентов, получавших агомелатин и флуоксетин, риск преждевременного прекращения лечения значительно ниже по сравнению с плацебо или другими антидепрессантами [23]. Агомелатин также имеет низкий риск межлекарственных взаимодействий, что является важным для пациентов с COVID-19, которым может потребоваться одновременный прием противовирусных, противовоспалительных и других препаратов [23].

Появившиеся данные об эффективности агомелатина и других антидепрессантов при депрессии после перенесенного COVID-19 позволяют предположить, что препараты этого класса могут быть полезными для лечения не только длительной депрессии после COVID-19, но и депрессии в «острый» период COVID-19 [54–57].

Ограничения исследования. Наблюдательные исследования предоставляют важные данные об эффективности и безопасности препаратов, используемых в повседневной клинической практике, и дополняют наше понимание профиля польза/риск, полученное преимущественно в рандомизированных клинических исследованиях. Однако необ-

ходимо признать некоторые ограничения данного исследования. Во-первых, дизайн исследования не позволяет сделать какие-либо выводы в сравнении с другими антидепрессантами. Во-вторых, не были собраны данные о приверженности терапии агомелатину амбулаторных пациентов, получавших лечение в обычных клинических условиях, хотя признается, что такие данные представляли бы особый интерес для практикующих врачей. В-третьих, несмотря на проведение анализа чувствительности для изучения взаимосвязи между некоторыми важными демографическими и клиническими характеристиками и наблюдаемой клинической эффективностью агомелатина, остается вероятность того, что на антидепрессивную эффективность препарата, наблюдаемую в данном исследовании, могли повлиять некоторые другие неучтенные факторы. Наконец, ограничениями данного исследования являются отсутствие группы контроля и его неинтервенционный характер, а также отсутствие нивелирования возможного смещения данных.

Заключение. В исследовании TELESFOR терапия агомелатином сопровождалась быстрым и значительным антидепрессивным и анксиолитическим эффектом у пациентов с ДЭ, развившимся после перенесенного COVID-19. Продемонстрированная клиническая эффективность агомелатина также привела к статистически и клинически значимым положительным изменениям КЖ пациентов. Анализ чувствительности показал, что исходная тяжесть депрессии была значимым положительным предиктором эффективности препарата у пациентов с депрессией после COVID-19. Результаты данного исследования дополняют наши знания об антидепрессивной эффективности агомелатина и позволяют предположить, что он может быть эффективным препаратом для лечения ДЭ после перенесенного COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782–93. doi: 10.1001/jama.2020.12839
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017–32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. Epub 2020 Jul 10.
- Khraisat B, Toubasi A, AlZoubi L, et al. Meta-analysis of prevalence: the psychological sequelae among COVID-19 survivors. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022 Sep;26(3):234–43. doi: 10.1080/13651501.2021.1993924. Epub 2021 Oct 28.
- Медведев ВЭ. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):111–6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 [Medvedev VE. Anxiety and depression in COVID-19: treatment options. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):111–6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 (In Russ.)].
- Zhao M, Chang L, Yu J, et al. A multicenter retrospective study of antidepressant use in outpatient clinics in China pre- and post-COVID. *Int J Clin Pharm*. 2024 Oct;46(5):1215–24. doi: 10.1007/s11096-024-01776-0. Epub 2024 Aug 14.
- Schou TM, Joca S, Wegerer G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. *Brain Behav Immun*. 2021 Oct;97:328–48. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.018. Epub 2021 Jul 30.
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul;7(7):611–27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0. Epub 2020 May 18.
- Renaud-Charest O, Lui LMW, Eskander S, et al. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2021 Dec;144:129–37. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.054. Epub 2021 Sep 30.
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. Retracted and republished in: *Lancet*. 2023 Jun 17;401(10393):2025. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01175-3
- Salehinejad MA, Azarkolah A, Ghanavati E, Nitsche MA. Circadian disturbances, sleep difficulties and the COVID-19 pandemic. *Sleep Med*. 2022 Mar;91:246–52. doi: 10.1016/j.sleep.2021.07.011. Epub 2021 Jul 14.
- Xu F, Wang X, Yang Y, et al. Depression and insomnia in COVID-19 survivors: a cross-sectional survey from Chinese rehabilitation centers in Anhui province. *Sleep Med*. 2022 Mar;91:161–5. doi: 10.1016/j.sleep.2021.02.002. Epub 2021 Feb 8.
- Abuhammad S, Alzoubi KH, Khabour OF, et al. Sleep quality and sleep patterns among recovered individuals during post-COVID-19 among Jordanian: A cross-sectional national study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jan 20;102(3):e32737. doi: 10.1097/MD.00000000000032737
- Pashaei Y. Drug repurposing of selective serotonin reuptake inhibitors: Could these drugs

- help fight COVID-19 and save lives? *J Clin Neurosci*. 2021 Jun;88:163-72. doi: 10.1016/j.jocn.2021.03.010. Epub 2021 Mar 19.
14. Hoertel N, Sanchez-Rico M, Vernet R, et al. AP-HP / Universities / INSERM COVID-19 Research Collaboration and AP-HP COVID CDR Initiative. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry*. 2021 Sep;26(9):5199-212. doi: 10.1038/s41380-021-01021-4. Epub 2021 Feb 4.
15. Dabrowska E, Galinska-Skok B, Waszkiewicz N. Depressive and Neurocognitive Disorders in the Context of the Inflammatory Background of COVID-19. *Life (Basel)*. 2021 Oct 8;11(10):1056. doi: 10.3390/life11101056
16. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2292-300. doi: 10.1001/jama.2020.22760
17. Boretti A. Effectiveness of fluvoxamine at preventing COVID-19 infection from turning severe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023 Feb;67:83-5. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.12.001. Epub 2022 Dec 13.
18. Dobrodeeva V, Abdyrahmanova A, Astafeva D, et al. Pharmacogenetic Aspects of COVID-19 Management and Post-COVID-19 Depression Treatment with Fluvoxamine. *Psychiatr Danub*. 2022 Sep;34(Suppl 8):25-30.
19. Mazza MG, Zanardi R, Palladini M, et al. Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022 Jan;54:1-6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.09.009. Epub 2021 Oct 9.
20. Di Nicola M, Pepe M, Montanari S, et al. Vortioxetine improves physical and cognitive symptoms in patients with post-COVID-19 major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023 May;70:21-8. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.02.006. Epub 2023 Feb 8.
21. De Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Aug;9(8):628-42. doi: 10.1038/nrd3140. Epub 2010 Jun 25. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Sep;9(9):743.
22. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1888. doi: 10.1136/bmj.g1888. Erratum in: *BMJ*. 2014;348:g2496.
23. 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 meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
24. Медведев ВЭ, Ретюнский КЮ, Овчинников АА и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «ЭМОЦИЯ»). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 [Medvedev VE, Retyunskiy KYu, Ovchinnikov AA, et al. The differences in the estimation of depression severity by psychiatrists and patients during the combined treatment with agomelatine (a multicenter study "EMOTSIA"). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 (In Russ.)].
25. Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro201811811109 [Medvedev VE. Efficacy and tolerability of contemporary antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro201811811109 (In Russ.)].
26. Medvedev VE. Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disease: results of the national multicenter observational study PULSE. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Apr 21;13:141-51. doi: 10.2147/NDT.S129793
27. Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):131-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140 [Medvedev VE, Korovyakova EA, Frolova VI, Gushanskaya EV. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):131-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140 (In Russ.)].
28. Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, et al. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr*. 2013 Jun;18(3):163-70. doi: 10.1017/S1092852913000060. Epub 2013 Mar 11.
29. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs*. 2010 Jun;24(6):479-99. doi: 10.2165/11534420-000000000-00000
30. Kennedy SH, 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. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Feb;26(2):378-89. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.09.006. Epub 2015 Sep 25.
31. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Oct;10(5):661-73. doi: 10.1017/S1461145707007766. Epub 2007 May 4.
32. Kasper S, Hajak G, Wulfk K, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):109-20. doi: 10.4088/JCP.09m05347blu
33. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2007 Nov;68(11):1723-32. doi: 10.4088/jcp.v68n1112
34. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Sep;26(5):252-62. doi: 10.1097/YIC.0b013e328349b117
35. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*. 2013 Sep 5;150(2):384-8. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.028. Epub 2013 Jun 4.
36. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022 Mar 15;434:120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162. Epub 2022 Jan 29.
37. Basol N, Erbas O, Cavusoglu T, et al. Beneficial effects of agomelatine in experimental model of sepsis-related acute kidney injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2016 Mar;22(2):121-6. doi: 10.5505/tjtes.2015.29499
38. Ozmen O, Topsakal S. Preventive effect of agomelatine in lipopolysaccharide-induced pancreatic pathology. *Drug Chem Toxicol*. 2022 Jan;45(1):180-4. doi: 10.1080/01480545.2019.1675686. Epub 2020 Jan 14.
39. Savran M, Aslankoc R, Ozmen O, et al. Agomelatine could prevent brain and cerebellum injury against LPS-induced neuroinflammation in rats. *Cytokine*. 2020 Mar;127:154957. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154957. Epub 2019 Dec 20.
40. Seighali N, Abdollahi A, Shafiee A, et al. The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with Post COVID-19 syndrome (long COVID): a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024 Feb 6;24(1):105. doi: 10.1186/s12888-023-05481-6
41. Аведисова АС, Захарова КВ, Марачев МП. Результаты обсервационной программы

- ДЖАЗ: «Эффективность препарата агомелатин (Вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства». *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013;(6):14-22. [Avedisova AS, Zaharova KV, Marychev MP. The results of observational study JAZZ – the efficacy of agomelatine (Valdoxan) in the treatment of patients with anxious depression as part of major depressive disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2013;(6):14-22 (In Russ.)].
42. Волея БА. Безопасность и эффективность применения Вальдоксана для лечения тревожно-депрессивных расстройств в клинической практике (по результатам протокола ОКТАВА). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015;17(2):9-14. [Volei BA. Safety and efficacy of agomelatine in the treatment of anxiety and depressive disorders in clinical practice (based on OKTAVA protocol). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2015;17(2):9-14 (In Russ.)].
43. Ivanov SV, Samushiya MA. Agomelatine in the treatment of depressive disorders in clinical practice: multicenter observational CHRONOS study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Apr 17;10:631-9. doi: 10.2147/NDT.S58994
44. Смулевич АБ, Андрищенко АВ, Бескова ДА. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (Вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового исследования «РИТМ». *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2010;12(4):4-11. [Smulevich AB, Andryushenko AV, Beskova DA. Therapy of nonpsychotic depression by agomelatine (Valdoxan): results of the observational multicenter study “RHYTHM”. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2011;12(4):4-12 (In Russ.)].
45. Stein DJ, Khoo JP, Pincarel-Blanchot F, et al. 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 Mar;38(3):1567-83. doi: 10.1007/s12325-020-01583-9. Epub 2021 Feb 4.
46. Millan MJ. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: focus on its distinctive mechanism of action. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022 Jun 30;12:20451253221105128. doi: 10.1177/20451253221105128
47. Gupta K, Gupta R, Bhatia MS, et al. Effect of Agomelatine and Fluoxetine on HAM-D Score, Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Tumor Necrosis Factor- α Level in Patients With Major Depressive Disorder With Severe Depression. *J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;57(12):1519-26. doi: 10.1002/jcph.963. Epub 2017 Aug 17.
48. Molteni R, Macchi F, Zecchillo C, et al. Modulation of the inflammatory response in rats chronically treated with the antidepressant agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Nov;23(11):1645-55. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.03.008. Epub 2013 Apr 24.
49. Nyeon JY, Choi EY, Choe SH, et al. Agomelatine, a MT1/MT2 melatonergic receptor agonist with serotonin 5-HT_{2C} receptor antagonistic properties, suppresses Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of proinflammatory mediators in murine macrophages. *Arch Oral Biol*. 2017 Oct;82:11-8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.05.015. Epub 2017 May 24.
50. Kalkman HO, Feuerbach D. Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization. *Pharmacol Ther*. 2016 Jul;163:82-93. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.001. Epub 2016 Apr 18.
51. Воробьева ОВ. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):47-51. [Vorob'eva OV. Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study “Resonance”. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(9):47-51 (In Russ.)].
52. Цыганков БД, Ялтонская АВ, Филиппских СВ. Вальдоксан (Агомелатин) в терапии тяжелых и умеренных депрессий непсихотического уровня (результаты наблюдательного исследования ВРЕМЯ). *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2011;(1):37-40. [Tsygankov BD, Yaltonskaya AV, Filippikh SV. Valdoxan (Agomelatine) in the therapy of severe and moderate depressions of the non-psychotic level (result of the observation research TIME (VREMYA)). *Obozreniye psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2011;(1):37-40 (In Russ.)].
53. Яхно НН, Вознесенская ТГ. Эффективность и переносимость агомелатина (Вальдоксан) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского мультицентрового исследования «Камертон»). *Неврологический журнал*. 2012;17(1):43-9. [Yakno NN, Voznesenskaya TG. Efficacy and tolerability of agomelatine (valdoxan) in the treatment of mild and moderate depressive disorders in neurological practice (results of the Russian multicenter study “Kamerton”). *Neurologicheskii zhurnal*. 2012;(1):43-9 (In Russ.)].
54. COVID-19 Drug Interactions. Available at: <https://www.covid19-druginteractions>
55. Mas M, Garcia-Vicente JA, Estrada-Gelonch A, et al. Antidepressant Drugs and COVID-19: A Review of Basic and Clinical Evidence. *J Clin Med*. 2022 Jul 12;11(14):4038. doi: 10.3390/jcm11144038
56. Borovcanin MM, Vesic K, Balcioglu YH, Mijailovic NR. Prescription of selective serotonin reuptake inhibitors in COVID-19 infection needs caution. *Front Psychiatry*. 2022 Oct 19;13:1052710. doi: 10.3389/fpsy.2022.1052710
57. Firouzabadi D, Kheshti F, Abdollahifard S, et al. The effect of selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors on clinical outcome of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2022 Oct 17;5(6):e892. doi: 10.1002/hsr.2892

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.09.2024/28.11.2024/29.11.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Servier. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Медведев В. Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>
Боголепова А. Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>
Морозов Д.П. <https://orcid.org/0009-0007-6842-6867>
Квасников Б.Б. <https://orcid.org/0000-0002-0806-7061>