



doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-1-10-17

ПСИХОКОГНИТИВНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Л.А. ШПАГИНА^{1,2}, И.С. ШПАГИН^{1,2}, Л.Д. ХИДИРОВА^{1,3}, А.А. ВАСИЛЕНКО^{1,2}

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

² Городская клиническая больница № 2, Новосибирск, Российская Федерация

³ Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: изучить психокогнитивный статус больных артериальной гипертонией (АГ) в сочетании в постковидным синдромом (ПКС).

Материал и методы: в проспективном когортном исследовании участвовало 134 больных (84 мужчин и 50 женщин) с АГ (контролируемая АГ I-III степеней). Их средний возраст составил 62,4±0,6 года. Длительность АГ составила 5,6±0,2 лет. Среди них было 73 пациента, перенёвших инфекцию COVID-19 с последующим развитием ПКС (у них в анамнезе имелось подтверждённое инфицирование SARS-CoV-2 с давностью заболевания более 12 недель) и 61 пациент, не имевший истории инфекции COVID-19. Больные с ПКС, у которых был диагностирован депрессивный синдром, были разделены на две подгруппы в зависимости от приёма антидепрессанта агомелатина: принимавшие препарат и отказавшиеся от его приёма. Проведено общеклиническое обследование и психодиагностика с помощью валидизированных методов: HADS и SPMSQ. Статистический анализ проводился в программе RStudio.

Результаты: у пациентов с ПКС в сравнении с пациентами без инфекции COVID-19 в анамнезе, согласно опроснику HADS отмечены более частые проявления депрессивного синдрома (41% против 12%, $p<0,001$). По частоте выраженности депрессивного синдрома у пациентов с ПКС в сравнении с пациентами без истории COVID-19 более часто выявлялась субклинически выраженная депрессия (26% против 12%, $p<0,001$), в то время как клинически выраженная депрессия отмечалась только у больных с ПКС (15%, $p=0,007$). При дополнительной оценке показателей психокогнитивной функции, которая проводилась по опроснику SPMSQ, у больных с ПКС, не принимавших агомелатин, в сравнении с пациентами, принимавшими данный препарат, уровень психокогнитивных нарушений был значимо выше (94% против 32% соответственно, $p=0,001$).

Заключение: пациенты с наличием ПКС отличаются более тяжёлым проявлением депрессивного синдрома и когнитивных нарушений, а применение агомелатина показало статистически значимую эффективность у лиц с психокогнитивной дисфункцией.

Ключевые слова: тревожно-депрессивный синдром, депрессия, агомелатин, вальдоксан, постковидный синдром, COVID-19, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Шпагина ЛА, Шпагин ИС, Хидирова ЛД, Василенко АА. Психокогнитивный статус больных артериальной гипертонией в сочетании с постковидным синдромом. *Вестник Авиценны*. 2024;26(1):10-7. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-1-10-17>

PSYCHOCOGNITIVE STATUS OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH POST-COVID SYNDROME

Л.А. SHPAGINA^{1,2}, I.S. SHPAGIN^{1,2}, L.D. KHIDIROVA^{1,3}, A.A. VASILENKO^{1,2}

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

² City Clinical Hospital № 2, Novosibirsk, Russian Federation

³ Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation

Objective: To study the psychocognitive status of patients with arterial hypertension (AH) combined with post-COVID syndrome (PCS).

Methods: A prospective cohort study involved 134 patients (84 men and 50 women), mean age 62.4±0.6 years, with AH (controlled arterial hypertension, Grade 1-3). The duration of AH was 5.6±0.2 years. Among them 73 patients and a history of COVID-19 infection (confirmed SARS-CoV-2 infection; duration more than 12 weeks) with subsequent development of PCS, while 61 patients did not have a history of COVID-19. Patients with PCS which were diagnosed with depressive syndrome, were further divided into two subgroups depending on agomelatine intake (those who received this medication and those who refused). A general clinical examination and psychodiagnostics were carried out using validated methods, such as HADS and SPMSQ. Statistical analysis was carried out in the RStudio program.

Results: Based on the HADS questionnaire, patients with PCS demonstrated a higher rate of depressive syndrome compared to the patients without a history of COVID-19 (41% vs. 12%, $p<0.001$). Based on the severity of depressive syndrome, the following rates were found in the groups: subclinically expressed depression – in 26% of patients with PCS vs. 12% of patients without COVID-19 ($p<0.001$), clinically pronounced depression (only in the group of patients with PCS) – in 15% ($p=0.007$). Additionally, in patients with PCS psychocognitive function was assessed using SPMSQ questionnaire; among them those receiving agomelatine showed significantly less frequent and severe psychocognitive dysfunction compared to those who refuse the medication intake (32% vs. 94%, $p=0.001$).

Conclusion: Patients with PCS are characterized by a more severe manifestation of anxiety-depressive syndrome, and the use of agomelatine shows statistically significant effectiveness in this category of patients.

Keywords: Anxiety-depressive syndrome, depression, agomelatine, Valdoxan, post-COVID syndrome, COVID-19, arterial hypertension.

For citation: Shpagina LA, Shpagin IS, Khidirova LD, Vasilenko AA. Psikhokognitivnyy status bol'nykh arterial'noy gipertoniey v sochetanii s postkovidnym sindromom [Psychocognitive status of patients with arterial hypertension combined with post-COVID syndrome]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(1):10-7. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-1-10-17>

ВВЕДЕНИЕ

В понимании эпидемиологии, патофизиологии и рисков, ассоциированных с АГ, достигнут существенный прогресс, доступна также огромная доказательная база, свидетельствующая о том, что снижение артериального давления (АД) может значительно уменьшить преждевременную заболеваемость и смертность [1-3].

Опасное инфекционное заболевание – новая коронавирусная инфекция COroNaVirus Disease (COVID-19) продолжает вызывать заболеваемость, хотя смертность значительно снизилась. Многочисленные исследования подтверждают длительное повреждение некоторых органов и систем организма, включая сердечно-сосудистую систему [4]. В октябре 2021 г. ВОЗ представила первое определение ПКС. ПКС – это состояние, которое развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента её дебюта и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом. Дан термин «post COVID-19 condition», то есть «состояние после COVID-19» [5].

В метаанализах и систематических обзорах, начиная с 2020 года, показано, что у большинства пациентов с АГ (от 4,7% до 80%, по разным данным) с COVID-19 сохраняются характерные для хронической сердечной недостаточности симптомы, что заставляет задуматься о долгосрочном вовлечении сердечно-сосудистой системы как во время, так и после перенесённой инфекции [6]. Кроме этого, инфекция SARS-CoV-2 связана с постоянными, рецидивирующими или новыми симптомами, и в настоящее время достаточно часто приходится сталкиваться с психокогнитивными расстройствами [7]. Лица с нарушением психического здоровья имеют значительно более высокий риск развития неинфекционных заболеваний, включая ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, чем население в целом [8]. Опубликован ряд клинических исследований, где депрессия является фактором риска ишемической болезни сердца [7-9]. В связи с наличием фоновой депрессии у пациентов с ПКС достаточно часто отмечаются нарушения нервной системы, которые могут быть следствием астенических и иных эмоциональных расстройств с развитием когнитивной дисфункции [10]. Снижение синтеза и активности дофамина, норадреналина и серотонина, наблюдаемое при депрессии, можно рассматривать как нейрохимический субстрат для формирования когнитивного синдрома [11]. Таким образом, психокогнитивные нарушения в виде тревоги, депрессии и когнитивного дефицита, вероятно, влияют друг на друга и могут образовывать «порочный круг». В связи с этим, важно определять психическое состояние пациента совместно с когнитивной функцией.

Непосредственное воздействие вируса SARS-CoV-2 на вещество головного мозга остаётся недоказанным, так как вирус достаточно редко обнаруживался в ткани мозга или цереброспинальной жидкости [12]. В недавнем исследовании, наоборот, рассматривается способность SARS-CoV-2 оставаться в ткани мозга надолго, со временем усугубляя потерю нейронов [13]. Единого понимания развития когнитивных нарушений у пациентов с ПКС

INTRODUCTION

Significant progress has been made in understanding the epidemiology, pathophysiology and risks associated with hypertension, and a large body of evidence is available showing that lowering blood pressure (BP) can significantly reduce premature morbidity and mortality [1-3].

A dangerous infectious disease, the new coronavirus infection COroNaVirus Disease (COVID-19), continues to cause morbidity, although mortality has significantly decreased. Numerous studies confirm long-term damage to several organs and systems of the body, including the cardiovascular system [4]. In October 2021, WHO presented the first definition of PCS. PCS is a condition that develops in individuals with a history of probable or confirmed infection caused by the SARS-CoV-2 virus, usually within 3 months of its onset and is characterized by the presence of symptoms for at least 2 months, as well as the inability to explain these symptoms with an alternative diagnosis. The term “post-COVID condition” was introduced, which means, “state after COVID-19” [5].

Meta-analyses and systematic reviews since 2020 have shown that the majority of patients with hypertension (from 4.7% to 80%, according to various sources) and COVID-19 retain symptoms characteristic of chronic heart failure, which makes one think about long-term involvement of the cardiovascular system both during and after infection [6]. In addition, SARS-CoV-2 infection is associated with persistent, recurrent or new symptoms, and psychocognitive disorders are now quite common [7]. Individuals with mental health problems have a significantly higher risk of developing noncommunicable diseases, including obesity and cardiovascular disorders, than the general population [8]. A number of clinical studies have been published showing depression as a risk factor for coronary heart disease [7-9]. Due to the background depression, patients with PCS often develop nervous diseases, which may be a consequence of asthenic and other emotional disorders with cognitive dysfunction [10]. A decrease in the synthesis and activity of dopamine, norepinephrine and serotonin, observed in depression, can be considered as a neurochemical substrate for the development of cognitive impairment syndrome [11]. Thus, psychocognitive disorders such as anxiety, depression, and cognitive deficits are likely to influence each other and may form a “vicious circle”. In this regard, it is important to determine the patient's mental state together with cognitive function.

The direct effect of the SARS-CoV-2 virus on the brain remains unproven, since the virus is rarely detected in the brain or cerebrospinal fluid [12]. In contrast, a recent study examines the ability of SARS-CoV-2 to persist in brain for a long time, worsening neuronal loss over time [13]. There is no common understanding of the development of cognitive impairment in patients with PCS. At the same time, in practice, positive results from the treatment of cognitive impairment can be observed, while the diagnosis and treatment of depression may be limited [14].

пока нет. Вместе с этим, на практике можно наблюдать положительные результаты лечения когнитивных нарушений, в то время как выявление и лечение депрессии может быть ограничено [14].

В настоящее время, лечение депрессии лёгкой и средней степени тяжести у кардиологических больных может быть назначено терапевтом, кардиологом либо врачом общей практики. Это стало возможным, благодаря созданию новых антидепрессантов, которые не обладают токсичностью и не влияют негативно на сердце и сосуды, в отличие от старых трициклических антидепрессантов. Агомелатин – агонист мелатонинергических рецепторов MT1 и MT2 и антагонист серотониновых 5-HT_{2C}-рецепторов. Показано, что агомелатин усиливает высвобождение допамина и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры мозга и не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина. Инновационный мелатонинергический антидепрессант, ставший первым препаратом этого класса, выходящим за рамки моноаминергической гипотезы депрессий, доказал эффективность при различных тревожных расстройствах, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью или без, расстройствах обсессивно-компульсивного спектра, а также при неврологических заболеваниях [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить психокогнитивный статус больных АГ в сочетании с ПКС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном когортном исследовании участвовало 134 больных с АГ (контролируемая АГ I-III степени). Их средний возраст составил 62,4±0,6 года, 84 мужчин и 50 женщин. Длительность АГ составила 5,6±0,2 лет. Среди них у 73 пациентов в анамнезе имела инфекция COVID-19 (наличие подтверждённого инфицирования SARS-CoV-2 с давностью заболевания более 12 недель), впоследствии у этих больных был диагностирован ПКС. У 61 пациента не было истории инфекции COVID-19, они составили I группу больных, в то время как больные с ПКС были отнесены во II группу. Пациенты II группы, у которых согласно опроснику HADS выявлен депрессивный синдром, были разделены на две подгруппы в зависимости от приёма агомелатина: больные подгруппы IIa принимали данный препарат (n=22) в дозе 25 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель, в то время как больные подгруппы IIb отказались от приёма данного антидепрессанта (n=16). Обе подгруппы были сопоставимы по возрасту, длительности и течению АГ и ПКС.

Критерии исключения: симптоматическая АГ, ИБС, злокачественные новообразования, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, алкоголизм.

Оценены результаты госпитальной шкалы тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) для выявления и определения тяжести депрессии и тревоги, где 0-7 баллов – норма; 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия. Кроме этого, у пациентов с ПКС, у которых была выявлена депрессия, оценивалась когнитивная функция с помощью опросника SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire) – портативного опросника ментального статуса для когнитивных дефицитов.

Исследование проводилось в соответствии с клиническими стандартами и принципами Хельсинской декларации. Этический комитет Новосибирского государственного медицинского университета одобрил проведение настоящего исследования (протокол

Currently, medications to treat mild to moderate depression in cardiac patients can be prescribed by the internal medicine specialist, cardiologist or general practitioner. This became possible due to development of new antidepressants that are not toxic and do not negatively affect the heart and blood vessels, unlike the previous tricyclic antidepressants. Agomelatine is an agonist of melatonergic receptors MT1 and MT2 and an antagonist of serotonin 5-HT_{2C} receptors. Agomelatine has been shown to enhance the release of dopamine and norepinephrine, especially in the prefrontal cortex, and does not affect the concentration of extracellular serotonin. An innovative melatonergic antidepressant, which became the first drug of this class that goes beyond the monoaminergic hypothesis of depression, has proven effectiveness in various anxiety disorders, attention deficit with or without hyperactivity, obsessive-compulsive disorders, as well as neurological diseases [15].

PURPOSE OF THE STUDY

To study the psychocognitive status of patients with AH in combination with PCS.

METHODS

The prospective cohort study involved 134 patients (84 men and 50 women) with AH (controlled AH of Grade 1-3). Their average age was 62.4±0.6 years. The duration of hypertension was 5.6±0.2 years. Among them 73 patients and a history of COVID-19 infection (confirmed SARS-CoV-2 infection; duration more than 12 weeks) with subsequent development of PCS, while 61 patients did not have a history of COVID-19. Patients without COVID-19 comprised Group 1, and patients with PCS constituted Group 2. Patients of Group 2 with depressive syndrome based on the results of HADS questionnaire, were further divided into two subgroups: Subgroup 2A patients (n=22) received agomelatine in a dose of 25 mg once daily for 8 weeks, while Subgroup 2B patients (n=16) refused from its intake. The groups were comparable in age, duration and course of hypertension and PCS.

Exclusion criteria: symptomatic hypertension, coronary artery disease, malignant neoplasms, chronic diseases in the acute stage, acute infectious diseases, alcoholism.

The results of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were assessed to identify and determine the severity of depression and anxiety, where 0-7 points are the normal range; 8-10 points – subclinically expressed anxiety/depression; 11 points and above – clinically significant anxiety/depression. Additional assessment of cognitive impairment in patients with PCS who developed depression was carried out using the SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire), a portable mental status questionnaire for cognitive deficits.

The study was conducted in accordance with clinical standards and the principles of the Declaration of Helsinki. The Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University approved the conduct of this study (Protocol № 148). All participants gave written informed consent to participate in the study.

Statistical data processing was carried out in the RStudio software (version 2021.09.2 Build 382© 2009-2022 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) in R language (version 4.0.2, URL <https://www.R-project.org/>). The data were presented as proportions, and the bias of the distributions was calculated with

№ 148). Все участники исследования дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проведена в программе RStudio (версия 2021.09.2 Build 382© 2009-2022 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версия 4.0.2, URL <https://www.R-project.org/>). Данные были представлены в виде долей, производился расчёт смещения распределений с построением 95% доверительного интервала (95% ДИ) для смещения. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался U-критерий Манна-Уитни. Проверка статистических гипотез проведена при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке депрессии выявлено, что пациенты II группы набрали больше баллов по шкале HADS, чем пациенты I группы: 7 [5; 10] баллов и 4 [0; 7] балла ($p<0,001$) соответственно, что подтверждается и при распределении пациентов на подгруппы в зависимости от количества набранных баллов и выраженности депрессии.

Клинически более выраженная депрессия была у пациентов II группы: 11 и более баллов набрали 15% [8%; 28%] пациентов против 12% [6%; 23%] больных I группы ($p=0,007$), 8-10 баллов – 26% [16%; 40%] и 0% [0%; 6%] пациентов из II и I групп соответственно ($p<0,001$). Отсутствие депрессивного состояния, согласно опроснику HADS, встречалось чаще у пациентов I группы – 88% [77%; 94%] против 59% [44%; 72%] – II группы ($p=0,001$) (рис. 1).

Несмотря на это, отсутствие статистически значимо выраженных симптомов тревожного синдрома (рис. 2) отмечено у 60% ($n=24$) [47%; 72%] пациентов I группы и у 54% ($n=33$) [40%; 68%] пациентов II группы; субклинически выраженная тревога встречалась у 31% ($n=18$) [21%; 44%] пациентов I группы и у 30% ($n=21$) [19%; 45%] пациентов II группы; клинически выраженная тревога – у 9% ($n=5$) [4%; 19%] и 15% ($n=10$) [8%; 28%] пациентов I и II групп соответственно, однако статистическая значимость также не была достигнута. Таким образом, тревожный синдром выявлен у всех пациентов, независимо от наличия ПКС, что может являться следствием психологического влияния эпидемиологической обстановки по текущей коронавирусной инфекции у большинства пациентов (рис. 2).

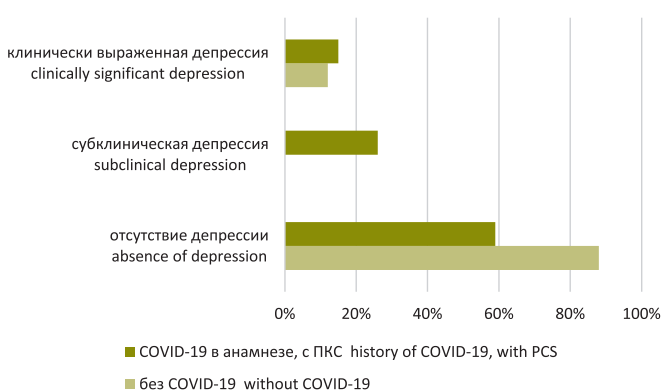


Рис. 1 Депрессивный синдром по шкале HADS у пациентов без COVID-19 и с ПКС

Fig. 1 Depressive syndrome according to the HADS questionnaire in patients without COVID-19 and with PCS

95% confidence interval (95% CI). Mann-Whitney U test was used to reject the null hypotheses regarding comparison of sample distributions in the compared groups. Statistical hypotheses were tested at a critical significance level of $p=0.05$, i.e. the difference was considered statistically significant at $p<0.05$.

RESULTS

Assessment of depression showed that patients in Group 2 scored higher on the HADS scale than patients of Group 1 – 7 [5; 10] points vs. 4 [0; 7] points ($p<0.001$), respectively, which was confirmed when patients were divided into subgroups depending on the severity of depression. Clinically, patients in Group II more commonly developed a more severe depression: 15% of them scored 11 or more points [8%; 28%] vs. 12% [6%; 23%] of patients in Group I ($p=0.05$); while 26% [16%; 40%] patients in Group II scored 8–10 points vs. 0% [0%; 6%] patients in Group I ($p<0.001$), respectively. The absence of a depressive state, according to the HADS questionnaire, was more common in patients of Group I: 88% [77%; 94%] vs. 59% [44%; 72%] in patients of Group II ($p=0.001$) (Fig. 1).

Despite the previous result, the share of patients without pronounced symptoms of anxiety did not significantly differ between the groups: their absence was noted in 60% of patients ($n=24$) [47%; 72%] in Group 1 and in 54% ($n=33$) [40%; 68%] in Group 2 (Fig. 2). Subclinically expressed anxiety was seen in 31% ($n=18$) [21%; 44%] of patients of Group 1 and 30% ($n=21$) [19%; 45%] of patients of Group 2. Clinically expressed anxiety was diagnosed in 9% ($n=5$) [4%; 19%] vs. 15% ($n=10$) [8%; 28%] of patients of Groups 1 and 2, respectively, but statistical significance was also not achieved. Thus, in the presented groups, no statistically significant difference was found in the manifestations of anxiety syndrome, which may be a consequence of the psychological influence of the epidemiological situation in most patients.

Thus, according to the results of the analysis, anxiety-depressive syndrome was statistically significantly more common in patients with PCS. Interestingly, with an additional comparative assessment of psychocognitive function which was carried out using the SPMSQ questionnaire, in patients of Group 2, who did not take agomelatine, compared with patients who did take this drug, the impairment of psychocognitive function turned out to be statistically significantly higher. Psychocognitive impairment

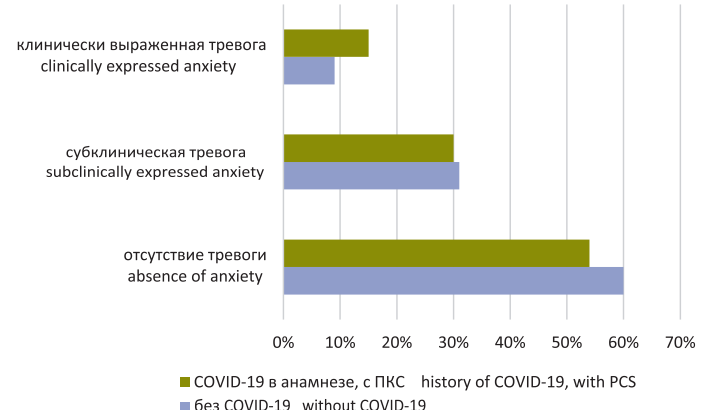


Рис. 2 Тревожный синдром по шкале HADS у пациентов без COVID-19 и с ПКС

Fig. 2 Anxiety syndrome according to the HADS scale in patients of Groups 1 and 2

Таким образом, по результатам анализа тревожно-депрессивный синдром статистически значимо чаще встречался у больных с перенесённым COVID-19 в анамнезе. Интересно, что при дополнительной оценке показателей психокогнитивной функции, которая проводилась по опроснику SPMSQ, у больных II группы, не принимавших агомелатин, в сравнении с пациентами, принимавшими этот препарат, нарушение психокогнитивной функции оказалась статистически значимо выше. Психокогнитивные нарушения отмечены у 32% пациентов подгруппы IIa, у всех они были лёгкими, в то время как в подгруппе IIb 94% больных имели признаки психокогнитивных нарушений ($p=0,001$), из них лёгкие психокогнитивные нарушения были отмечены у 56% ($p=0,014$), а средней тяжести – у 38% ($p=0,004$) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В рекомендациях Национального института здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 2020 г. указаны следующие формы COVID-19: острая – признаки и симптомы COVID-19 отмечаются не более четырёх недель; сохраняющаяся симптоматическая инфекция COVID-19 – признаки и симптомы COVID-19 длятся 4-12 недель; ПКС – признаки и симптомы, появившиеся во время или после инфицирования COVID-19, наблюдаются свыше 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [16]. В ПКС включено 33 симптома с возможными десятью вариантами течения, в числе которых определено психопатологическое проявление это синдрома [16]. Отдалённые нарушения нервной системы при ПКС включают в себя астению, головную боль, когнитивную дисфункцию (трудности концентрации внимания), депрессию, тревожные расстройства [17-20]. При этом частота развития хотя бы одного психиатрического симптома варьирует от 25 до 65% [21-23], что соотносится с результатами и нашего исследования.

Наличие даже одного симптома существенно осложняет лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Большая часть исследовательских проектов упоминает о значительном преимуществе антидепрессантов в лечении таких нарушений [24, 25]. Во всех опубликованных к настоящему времени исследованиях агомелатин был безопасен, а общий профиль переносимости превосходил селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [26].

В настоящем исследовании оценка эффективности агомелатина доказана, однако группы сравнения были небольшие ($n=22$ и $n=16$ соответственно), что является ограничением данного этапа исследования.

Результаты проведённого исследования позволяют обратить внимание клиницистов, участвующих в лечении пациентов с АГ на фоне ПКС, на достаточно высокий риск развития у этих больных психокогнитивных расстройств, которые могут существенно осложнить течение и исход данного заболевания. К клиническим особенностям психосоматических расстройств при ПКС относятся их полиморфность синдромальной структуры с проявлением как тревожно-депрессивного компонента, так и когнитивной дисфункции на фоне контролируемой АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с контролируемой АГ на фоне перенесённой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, установлено более тяжёлое течение депрессивного синдрома и более выраженный

was seen in 32% of patients of Subgroup 2A, all of which were having its mild manifestations, while in Subgroup 2B 94% of patients showed the signs of psychocognitive impairment ($p=0.001$), among which 56% developed mild manifestations ($p=0.014$), and 38% – moderate ones ($p=0,004$) (Fig. 3).

DISCUSSION

The 2020 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines indicate the following forms of COVID-19: acute infection (signs and symptoms of COVID-19 last no more than four weeks); ongoing symptomatic infection (signs and symptoms of COVID-19 last 4-12 weeks); PCS (signs and symptoms that appear during or after COVID-19 infection are observed for more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis) [16]. The PCS includes 33 symptoms with ten possible course options, among which the psychopathological manifestation of the syndrome is determined [16]. Long-term disorders of the nervous system in PCS include asthenia, headache, cognitive dysfunction (difficulty concentrating), depression, and anxiety disorders [17-20]. At the same time, the frequency of development of at least one psychiatric symptom varies from 25 to 65% [21-23], which correlates with the results of our study.

The presence of even one symptom significantly complicates the treatment of cardiovascular diseases. Most research projects describe the significant benefits of antidepressants in the treatment of these disorders [24, 25]. In all current studies, agomelatine is shown as a safe medication with overall tolerability profile superior to selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors [26].

In the present study, the effectiveness of agomelatine was proven; however, the comparison groups were small ($n=22$ and $n=16$) which is a limitation of this stage of the study.

The results of the study allow us to draw the attention of clinicians involved in the treatment of patients with hypertension on the background of PCS to a rather high risk of developing psychocognitive disorders in these patients, which can significantly complicate the course and outcome of the disease. The clinical features of psychosomatic disorders in PCS include their polymorphic syndromic structure with the manifestation of both an anxiety-depressive component and cognitive dysfunction against the background of controlled hypertension.

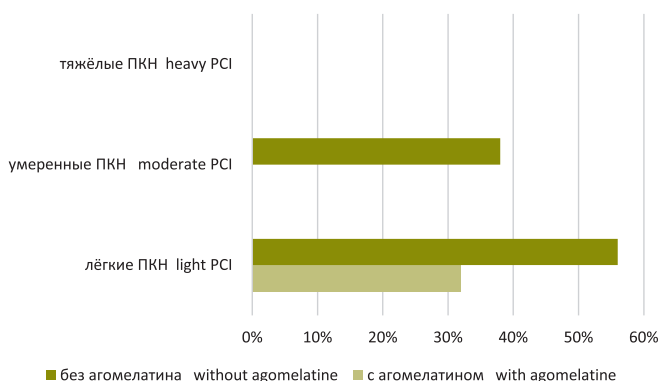


Рис. 3 Психокогнитивные нарушения (ПКН) у пациентов по шкале SPMSQ в зависимости от терапии агомелатином
Fig. 3 Psychocognitive impairment (PCI) in patients according to the SPMSQ questionnaire depending on agomelatine therapy

вариант когнитивной дисфункции. Применение агомелатина продемонстрировало определённую эффективность, однако малый объём выборки побуждает продолжить исследования в этом направлении. Таким образом, существует необходимость длительного наблюдения за пациентами после перенесённого COVID-19 для своевременного выявления долгосрочных психологических последствий, отсутствие которого явилось ещё одним ограничением данного исследования.

CONCLUSION

In patients with controlled hypertension against the background of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, a more severe course of anxiety and depressive syndrome and a more pronounced cognitive dysfunction were established. The use of agomelatine has demonstrated certain effectiveness, but the small sample size encourages further research in this direction. Thus, there is a need for a long-term follow-up of patients after COVID-19 to timely identify long-term psychological consequences, the absence of which was another limitation of this study.

ЛИТЕРАТУРА

- Humbert M, Kovacs G, Heper M, Badagliacca R, Berger R, Brida M, et al. ESC/ESH 2022. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Kobalava JD, Troitskaya EA. Chronotherapy of arterial hypertension: Current state of the problem and prospects. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(3):5395. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5395>
- Dzau VJ, Balatbat CA. The future of hypertension. *Hypertension.* 2019;74:450-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.119.13437>
- Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis of one group. *J Med Virol.* 2020;92(6):612-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>
- World Health Organization, 6 October 2021. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/06/default-calendar/expanding-our-understanding-of-post-covid-19-condition-web-series-rehabilitation-care>
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
- Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, et al. QT prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications: A 5-year update. *Psychosomatics.* 2018;59(2):105-22. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.10.009>
- Jakobsen JC, Gluud Ch, Kirsch I. Should antidepressants be used for major depressive disorder? *BMJ Evid Based Med.* 2020;25(4):130. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2019-111238>
- Yan W, Wang Y, Huang Sh, Su X, Jiang Wenhui YR. Analysis of the use of antidepressants in patients from non-psychiatric departments in general hospital. *Psychiatry Res.* 2022;317:114823. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114823>
- Frontera JA, Lewis A, Melmed K, Lin J, Kondziella D, Helbok R, et al. Prevalence and predictors of prolonged cognitive and psychological symptoms following COVID-19 in the United States. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:690383. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.690383>
- Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr.* 2013;18(3):139-49. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000072>
- Liu JM, Tan BH, Wu S, Gui Y, Suo JL, Li YC. Evidence of central nervous system infection and neuroinvasive routes, as well as neurological involvement, in the lethality of SARS-CoV-2 infection. *J Med Vir.* 2021;93(3):1304-13. <https://doi.org/10.1002/jmv.26570>
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-70. <https://doi.org/10.1056/NEJM2008597>
- Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-e1070. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009937>
- Kamal M, Gbahou F, Guillaume J-L, Daulat AM, Benleulmi-Chaachoua A, Luka M, Chen P, Kalbasi Anaraki D, Baroncini M, la Cour CM, Millan MJ, Prevot V, Delagrangre P, Jockers R. Convergence of Melatonin and Serotonin (5-HT) Signaling at MT2/5-HT2C Receptor Heteromers. *J Biol Chem.* 2015;290(18):11537-46. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.559542>

REFERENCES

- Humbert M, Kovacs G, Heper M, Badagliacca R, Berger R, Brida M, et al. ESC/ESH 2022. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Kobalava JD, Troitskaya EA. Chronotherapy of arterial hypertension: Current state of the problem and prospects. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(3):5395. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5395>
- Dzau VJ, Balatbat CA. The future of hypertension. *Hypertension.* 2019;74:450-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.119.13437>
- Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis of one group. *J Med Virol.* 2020;92(6):612-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>
- World Health Organization, 6 October 2021. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/06/default-calendar/expanding-our-understanding-of-post-covid-19-condition-web-series-rehabilitation-care>
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
- Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, et al. QT prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications: A 5-year update. *Psychosomatics.* 2018;59(2):105-22. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.10.009>
- Jakobsen JC, Gluud Ch, Kirsch I. Should antidepressants be used for major depressive disorder? *BMJ Evid Based Med.* 2020;25(4):130. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2019-111238>
- Yan W, Wang Y, Huang Sh, Su X, Jiang Wenhui YR. Analysis of the use of antidepressants in patients from non-psychiatric departments in general hospital. *Psychiatry Res.* 2022;317:114823. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114823>
- Frontera JA, Lewis A, Melmed K, Lin J, Kondziella D, Helbok R, et al. Prevalence and predictors of prolonged cognitive and psychological symptoms following COVID-19 in the United States. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:690383. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.690383>
- Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr.* 2013;18(3):139-49. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000072>
- Liu JM, Tan BH, Wu S, Gui Y, Suo JL, Li YC. Evidence of central nervous system infection and neuroinvasive routes, as well as neurological involvement, in the lethality of SARS-CoV-2 infection. *J Med Vir.* 2021;93(3):1304-13. <https://doi.org/10.1002/jmv.26570>
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-70. <https://doi.org/10.1056/NEJM2008597>
- Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-e1070. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009937>
- Kamal M, Gbahou F, Guillaume J-L, Daulat AM, Benleulmi-Chaachoua A, Luka M, Chen P, Kalbasi Anaraki D, Baroncini M, la Cour CM, Millan MJ, Prevot V, Delagrangre P, Jockers R. Convergence of Melatonin and Serotonin (5-HT) Signaling at MT2/5-HT2C Receptor Heteromers. *J Biol Chem.* 2015;290(18):11537-46. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.559542>

16. NICE. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (accessed on 13 January 2021).
17. Cassiani-Miranda C, Scopetta O, Cabanzo-Arenas DF. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in primary care patients in Colombia. *General Hospital Psychiatry*. 2022;74:102-9. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2021.01.014>
18. Остроумова О, Голобородова ИВ. Медикаментозное удлинение интервала QT: распространённость, факторы риска, лечение и профилактика. *Медицинский консилиум*. 2019;21(5):62-7. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
19. Иванов СВ, Волець БА, Сыркина ЕА, Терновья ЕС, Трошина ДВ, Грубова МВ, и др. Ретроспективное архивное исследование по оценке безопасности применения современных антидепрессантов в кардиологической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):34-42. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891234-42>
20. Sun X, Zhou M, Wen G, Huang Y, Wu J, Peng L. Paroxetine attenuates cardiac hypertrophy via blocking GRK2 and ADRB1 interaction in hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2021;5(10(1)):e016364. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016364>
21. Jia P, Liu C, Wu N, Jia D, Sun Y. Agomelatine protects against myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Transl Res*. 2018;10(5):1310-23.
22. Старичкова АА, Цыганкова ОВ, Хидирова ЛД, Лукинов ВЛ, Литвиненко ПИ, Старичков АА. Кардиометаболические особенности постковидного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(9):501-8. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-501-508>
23. Novak Sarotar B, Lainscak M. Psychocardiology in the elderly. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(Suppl 7):474-9. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1139-x>
24. Старичкова АА, Хидирова ЛД, Цыганкова ОВ, Лукинов ВЛ. Кардиометаболические и психокognitive особенности постковидного периода у больных с фибрилляцией предсердий. *Профилактическая медицина*. 2023;26(4):43-50. <https://doi.org/10.17116/profmed20232604143>
25. Salah HM, Calcaterra G, Mehta JL. Renin-angiotensin system blockade and mortality in patients with hypertension and COVID-19 infection. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;25(6):503-7. <https://doi.org/10.1177/1074248420947628>
26. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(3):954-64. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051797>
16. NICE. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (accessed on 13 January 2021).
17. Cassiani-Miranda C, Scopetta O, Cabanzo-Arenas DF. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in primary care patients in Colombia. *General Hospital Psychiatry*. 2022;74:102-9. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2021.01.014>
18. Ostroumova O, Goloborodova IV. Medikamentochnoe udlineniye intervala QT: rasprostranyonnost', faktory riska, lecheniye i profilaktika [Drug-induced prolonged QT interval: Prevalence, risk factors, treatment and prevention]. *Consilium Medicum* 2019;21(5):62-7. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
19. Ivanov SV, Volel BA, Syrkina EA, Ternovaya ES, Troshina DV, Grubova MV, i dr. Retrospektivnoye arkhivnoye issledovaniye po otsenke bezopasnosti primeneniya sovremennykh antidepressantov v kardiologicheskoy praktike [A retrospective historical study evaluating the safe use of modern antidepressants in cardiology practice]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(12):34-42. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891234-42>
20. Sun X, Zhou M, Wen G, Huang Y, Wu J, Peng L. Paroxetine attenuates cardiac hypertrophy via blocking GRK2 and ADRB1 interaction in hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2021;5(10(1)):e016364. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016364>
21. Jia P, Liu C, Wu N, Jia D, Sun Y. Agomelatine protects against myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Transl Res*. 2018;10(5):1310-23.
22. Starichkova AA, Tsygankova OV, Khidirova LD, Lukinov VL, Litvinenko PI, Starichkov AA. Kardiometabolicheskie osobennosti postkovidnogo sindroma u lits pozhilogo i starchyego vozrasta s komorbidnoy patologiyey [Cardiometabolic features of postcovid syndrome in elderly and senile people with comorbid pathology]. *RMZh. Meditsinskoe obozreniye*. 2022;6(9):501-8. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-501-508>
23. Novak Sarotar B, Lainscak M. Psychocardiology in the elderly. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(Suppl 7):474-9. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1139-x>
24. Starichkova AA, Khidirova LD, Tsygankova OV, Lukinov VL. Kardiometabolicheskie i psikhokognitivnyye osobennosti postkovidnogo perioda u bol'nykh s fibrillyatsiyei predserdiy [Cardiometabolic and psychocognitive features of the post-COVID period in patients with atrial fibrillation]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2023;26(4):43-50. <https://doi.org/10.17116/profmed20232604143>
25. Salah HM, Calcaterra G, Mehta JL. Renin-angiotensin system blockade and mortality in patients with hypertension and COVID-19 infection. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;25(6):503-7. <https://doi.org/10.1177/1074248420947628>
26. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(3):954-64. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051797>

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шпагина Любовь Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; главный врач Городской клинической больницы № 2

ORCID ID: 0000-0003-0871-7551

E-mail: mkb-2@yandex.ru

Шпагин Илья Семёнович, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; кардиолог Городской клинической больницы № 2

ORCID ID: 0000-0002-3109-9811

E-mail: mkb-2@yandex.ru

Хидирова Людмила Даудовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет; кардиолог, Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер

ORCID ID: 0000-0002-1250-8798

E-mail: h_ludmila73@mail.ru

И AUTHORS' INFORMATION

Shpagina Lyubov Anatolievna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; Chief Physician, City Clinical Hospital № 2

ORCID ID: 0000-0003-0871-7551

E-mail: mkb-2@yandex.ru

Shpagin Iliya Semyonovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; Cardiologist, City Clinical Hospital № 2

ORCID ID: 0000-0002-3109-9811

E-mail: mkb-2@yandex.ru

Khidirova Lyudmila Daudovna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Cardiologist, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary

ORCID ID: 0000-0002-1250-8798

E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Василенко Анна Анатольевна, соискатель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет; врач-терапевт поликлинического отделения, Городская клиническая больница № 2

ORCID ID: 0000-0002-6260-7102

E-mail: Vasilenko_anya@inbox.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Хидирова Людмила Даудовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет; кардиолог, Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер

630091, Российская Федерация, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Тел.: +7 (923) 1129218

E-mail: h_ludmila73@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШЛА, ШИС, ХЛД

Сбор материала: ХЛД, ВАА

Статистическая обработка данных: ХЛД, ВАА

Анализ полученных данных: ШЛА, ШИС, ХЛД, ВАА

Подготовка текста: ХЛД, ВАА

Редактирование: ШЛА, ШИС

Общая ответственность: ШЛА, ШИС

Поступила 03.11.23

Принята в печать 29.02.24

Vasilenko Anna Anatolievna, Applicant, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Therapist at Outpatient Department, City Clinical Hospital № 2

ORCID ID: 0000-0002-6260-7102

E-mail: Vasilenko_anya@inbox.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Khidirova Lyudmila Daudovna

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Cardiologist, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary

630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyy Ave., 52

Tel.: +7 (923) 1129218

E-mail: h_ludmila73@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShLA, ShIS, KhLD

Data collection: KhLD, VAA

Statistical analysis: KhLD, VAA

Analysis and interpretation: ShLA, ShIS, KhLD, VAA

Writing the article: KhLD, VAA

Critical revision of the article: ShLA, ShIS

Overall responsibility: ShLA, ShIS

Submitted 03.11.23

Accepted 29.02.24