Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 34–42.
DOI: 10.21265/PSYPH.2022.56.11.005

Дифференцированный подход к выбору нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста в условиях стационара

О.Б. Яковлева, Т.П. Сафарова, С.И. Гаврилова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – разработка дифференцированного подхода к выбору типов нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста.

Материал и методы. Исследовали группы госпитализированных больных в возрасте 60 лет и старше с легкой, умеренной и тяжелой депрессией (по МКБ-10), получавших в течение 28 дней монотерапию антидепрессантами (43 человека) или комплексную антидепрессивную терапию в сочетании с карницетином (20), церебролизином (20), цитоколином (20), этилметилгидроксипиридина сукцинатом (ЭМГПС) (25) и актовегином (25). Предикторами низкого терапевтического ответа (ПНТО) считали жалобы на ухудшение памяти, одинокое проживание и наличие лейкоареза на компьютерной томограмме мозга. Эффективность терапии (изменение суммарных оценок HAMD-17 в процентах) сравнивали в подгруппах с нейропротекторами и в группе сравнения у больных с двумя и более ПНТО, а также у пациентов со сложными (тревожными, сенесто-ипохондрическими) и затяжными (≥ 6 мес.) депрессиями.

Результаты. К 28-му дню лечения все больные с наличием ПНТО в подгруппах с добавлением нейропротекторов были респондерами (≥ 50 % изменения) с достоверно более высокой эффективностью терапии, чем в группе сравнения (36,0 %, $p < 0,05$). Эффективность терапии была достоверно выше в подгруппе с добавлением актовегина, чем в подгруппах церебролизина и цитиколина (73,7 против 55,6 и 52,0 % соответственно, $p < 0,05$). При сложных депрессиях эффективность терапии в подгруппе церебролизина статистически не отличалась от эффективности в группе сравнения. При затяжных депрессиях статистически значимых различий в эффективности между подгруппой с добавлением цитиколина и группой монотерапии не было выявлено. Наибольшая эффективность терапии сложных и затяжных депрессий, достоверно отличавшаяся от эффективности в группе монотерапии ($p < 0,01$), отмечалась в подгруппах с добавлением актовегина и ЭМГПС.

Заключение. При наличии показаний к назначению комплексной антидепрессивной терапии (двух и более ПНТО) у депрессивных больных позднего возраста все изученные нейропротективные препараты продемонстрировали высокую эффективность по сравнению с монотерапией. При сложных депрессиях менее эффективным оказалось сочетание антидепрессантов с церебролизином, при затяжных – с цитиколином. В качестве универсальных препаратов выбора для проведения комплексной терапии наиболее трудных категорий пожилых депрессивных больных в условиях стационара можно рассматривать нейропротекторы актовегин и ЭМГПС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессии позднего возраста, антидепрессанты, нейропротективные препараты, предикторы низкого терапевтического ответа

КОНТАКТ: Яковлева Ольга Борисовна, yakob2003@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2653-0427

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. Дифференцированный подход к выбору нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста в условиях стационара // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 34–42. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.56.11.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A Differentiated Approach to the Choice of a Neuroprotective Drugs During Complex Antidepressant Therapy of Elderly Depressive Patients in a Hospital Setting

O.B. Yakovleva, T.P. Safarova, S.I. Gavrilova

Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. Development of a differentiated approach to the choice of types of neuroprotective drugs in the course of complex antidepressant therapy in depressive elderly patients.

Material and methods. We studied groups of hospitalized patients aged – 60 years with mild, moderate and severe depression (according to ICD–10) who received antidepressant monotherapy for 28 days (43 people) or complex antidepressant therapy in combination with carnicetin (20), cerebrolysin (20), citicoline (20), ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) (25) and actovegin (25). Complaints about memory impairment, living alone, and the presence of leukoarosis on brain CT were considered predictors of low therapeutic response (LTRP). Efficacy of therapy (change in total HAMD–17 scores in %) was compared in subgroups with neuroprotectors and in the comparison group in patients with 2 or more LTRPs, as well as in patients with complex (anxious, senesto–hypochondriacal) and prolonged (≥ 6 months) depressions.

Results. By the 28th day of treatment, all patients with LTRPs in the subgroups with the addition of neuroprotectors were responders (≥ 50 % change) with a significantly higher efficacy of therapy than in the monotherapy group (36.0 %, $p < 0.05$). The efficacy of therapy was significantly higher in the subgroup with the addition of actovegin than in the subgroups with cerebrolysin and citicoline (73.7 % versus 55.6 and 52.0 %, respectively, $p < 0.05$). In complex depression, the effectiveness of therapy in the subgroup with cerebrolysin did not statistically differ from the comparison group. In chronic depression, no statistically significant difference in efficacy was found between the citicoline–supplemented subgroup and the monotherapy group. The highest efficacy in the treatment of complex and prolonged depression was observed in subgroups with the addition of actovegin and EMHPS, which significantly differed from the group with monotherapy ($p < 0.01$).

Conclusion. If there are indications for prescribing complex antidepressant therapy (2 or more LTRPs) in depressive patients of late age, all studied neuroprotective drugs demonstrated high efficiency compared to monotherapy. In complex depressions, the combination of antidepressants with cerebrolysin turned out to be less effective, in protracted depressions – with citicoline. Neuroprotectors actovegin and EMHPS can be considered universal drugs of choice for complex therapy of the most difficult categories of elderly depressive patients in a hospital setting.

KEY WORDS: depression of late age, antidepressants, neuroprotective drugs, predictors of low therapeutic response

CONTACT: Olga B. Yakovleva, yakob2003@mail.ru, ORCID: 0000–0002–2653–0427

CITATION: Yakovleva O.B., Safarova T.P., Gavrilova S.I. Differentiated Approach to the Choice of a Neuroprotective Drugs During Complex Antidepressant Therapy of Elderly Depressive Patients in a Hospital Setting // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders] – 2022. – No. 4. – Pp. 34–42. – DOI: 0.21265/PSYPH.2022.56.11.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Депрессии позднего возраста являются одной из наиболее важных проблем в геронтопсихиатрии по причине их высокой распространенности (10–25 %) и значимости в популяции лиц пожилого возраста [1, 2]. Они резко ухудшают качество жизни, утяжеляют течение коморбидной соматической патологии, ускоряют процессы старения, повышают риск развития деменции и смертности, а также значительно увеличивают нагрузку на социальные службы и медицинские учреждения [1, 3, 4]. В связи с этим успешное лечение депрессий в старости является не только медицинской, но и социально значимой задачей.

Несмотря на успехи психофармакологии, эффективность лечения депрессий в старости по-прежнему остается ниже, чем в среднем возрасте [5]. Антидепрессивная терапия в позднем возрасте часто сопровождается более медленным развитием терапевтического ответа, повышенным риском развития нежелательных явлений и осложнений, высокой частотой «неполных» выходов из депрессий и их быстрым рецидивированием.

В настоящее время к патогенетическим механизмам развития депрессии относят не только генетическую предрасположенность и дефицит моноаминов, но также снижение нейропластичности, увеличение уровня воспалительных цитокинов, окислительный стресс, снижение энергетического обмена (митохондриального дыхания клеток) и дисфункцию глутаматного обмена, приводящую к эксайтотоксичности [6–9].

Антидепрессивная терапия позволяет запустить обратный механизм нейропрогрессии. Однако в позднем возрасте регенеративные процессы нейропластичности значительно затрудняются многочисленными специфическими факторами старения. В старости повышенная частота церебральных изменений сосудисто-нейродегеративного генеза и коморбидная соматическая патология приводят к персистирующему хроническому воспалению, накоплению свободных радикалов, разрушающих фосфолипидный слой нейрональных мембран со снижением энергетического метаболизма и процессов биосинтеза, и др. [10]. Таким образом, в позднем возрасте депрессия у большинства больных развивается на фоне уже существующих нейробиохимических изменений.

Наши предшествующие исследования показали возможность повышения эффективности и скорости терапевтического ответа у пожилых депрессивных больных путем добавления к их антидепрессивной терапии препаратов нейротрофического, нейрометаболического и нейропротективного действия [11].

В качестве предикторов терапевтического ответа/ремиссии на антидепрессанты при гериатрических депрессиях [12] выделяют группы социодемографических, когнитивных, нейроимейджинговых и клинических параметров. В отличие от результатов исследований, проводимых среди пациентов среднего возраста, фармакогеномные предикторы и воспалительные биомаркеры ответа на антидепрессивную терапию в позднем возрасте пока еще мало изучены, а их результаты не ясны.

В ранее проведенных нами исследованиях были выявлены предикторы низкого терапевтического ответа (ПНТО) у больных позднего возраста, непосредственно связанные со специфическими факторами старения: социальным (проживание в ситуации одиночества), органическим (выраженность диффузного поражения подкоркового белого вещества мозга) и смешанным клинико-нейрокогнитивным (субъективные жалобы на снижение памяти). Были разработаны показания к назначению комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с нейропротективными препаратами при лечении депрессий позднего возраста: наличие двух и более ПНТО, а также сложные по психопатологической структуре депрессии (в сочетании с тревожными, сенестопатическими и бредовыми расстройствами) и затяжные депрессии (≥ 6 мес.) [13].

Цель настоящего исследования – разработка дифференцированного подхода к выбору типов нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись 149 госпитализированных пациентов в возрасте 60 лет и старше с депрессивными эпизодами легкой, средней и тяжелой степени тяжести по классификации МКБ-10. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась с одобрения локального Этического комитета ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 408 от 26.12.2017), с соблюдением этических норм и правил биомедицинских исследований (Хельсинское соглашение Всемирной медицинской ассоциации в редакциях 1975/2013 гг.).

В течение четырех недель группа сравнения (43 пациента) получала монотерапию антидепрессантами нового поколения (флувоксамин, венлафаксин или агомелатин), а 106 пациентов получали комплексную терапию теми же антидепрессантами в сочетании с одним из препаратов нейропротективного действия. Церебролизин получали 20 человек, карницетин – 20 человек, цитиколин – 20 человек, этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) – 25 человек, актовегин – 21 человек.

Церебролизин назначали в виде внутривенных капельных инфузий в дозе 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Карницетин назначали в дозе 1000 мг/сут (по 2 капсулы 2 раза в день). Цитиколин назначали по 500 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора № 5, затем – по 1000 мг (4,0 мл) в/в капельно. ЭМГПС назначали по 200 мг (4,0 мл) в/в капельно № 10, а затем в виде внутримышечных инъекций в той же дозировке по 200 мг (4,0 мл) с перерывами на выходные дни. Актовегин назначали внутримышечно в дозе 5,0 мл (200 мг) 1 раз в день утром.

Все больные были обследованы клиническим, психометрическим (депрессивная шкала Гамильтона HAMD-17, шкала Гамильтона для оценки тревоги HARS, шкалы общего клинического впечатления CGI-S и CGI-I, краткий тест оценки когнитивного статуса MMSE, тест запоминания 10 слов, тест рисования часов) и нейроимейджинговым (компьютерная томография головного мозга) методами исследования.

Критериями эффективности являлись изменения средней суммарной оценки тяжести депрессии по шкале HAMD-17 (в процентах по отношению к исходной) и доля респондеров, т. е. больных, достигших к 28-му дню терапии 50%-ной редукции депрессивной симптоматики по суммарной оценке шкалы HAMD-17 по сравнению с исходной. Психометрическую оценку больных проводили в 0-й день (до начала лечения) и на 28-й день терапии.

Обе группы больных с моно- и комплексной антидепрессивной терапией не имели достоверных различий по основным социодемографическим и клиническим характеристикам (табл. 1).

Как видно из представленной таблицы, достоверные межгрупповые различия наблюдались только по отдельным показателям нескольких групп. Так, больные, получавшие церебролизин, характеризовались наиболее «молодым» возрастом (64,0), хотя отличия были достоверны только для пациентов, принимавших ЭМГПС (70,0 лет, $p < 0,05$). У больных, получавших актовегин, чаще встречались депрессии из круга биполярных аффективных расстройств, хотя различия были достоверны только для больных, получавших ЭМГПС (42,9 и 12 % соответственно с $p < 0,05$). Кроме того, в группе больных, принимавших карницетин, реже отмечались жалобы на ухудшение памяти (55 % больных) с достоверностью различий с пациентами, получавшими цитиколин (90 % больных, $p < 0,05$) и ЭМГПС (88 % больных, $p < 0,05$).

Вместе с тем группы были сопоставимы по всем остальным значимым параметрам (полу, условиям проживания, тяжести депрессии и тревоги, уровню когнитивной деятельности, числу соматических заболеваний, приходящихся на одного больного, встречаемости лейкоароза на компьютерной томограмме головного мозга и частоте наличия двух и более ПНТО), что позволяло провести дальнейший межгрупповой сравнительный анализ.

Статистический анализ результатов проводили в программе Statistica 10.0 for Windows с использованием непараметрического корреляционного анализа (ранговые корреляции Спирмена), непараметрического анализа сравнения средних двух независимых групп (U-критерий Манна – Уитни) и сравнения множества средних нескольких независимых групп (H-критерий дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса), а также частоты отдельных показателей (критерий χ^2).

Результаты

Как показали предыдущие проведенные нами исследования, комплексная антидепрессивная терапия в сочетании с нейропротекторами повышает общую эффективность лечения депрессий позднего возраста за счет группы наиболее трудных для терапии больных с двумя и более ПНТО. Именно их наличие у пожилых пациентов является показанием для обязательного назначения аугментивной терапии нейропротективными препаратами.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пожилых депрессивных больных, получавших комплексную антидепрессивную терапию нейропротекторами разных типов, и группы сравнения, получавшей монотерапию антидепрессантами (n = 149)

Table 1. *Clinical characteristics of groups of elderly depressive patients with complex antidepressant therapy with different types of neuroprotectors and comparison groups with antidepressant monotherapy (n = 149)*

Параметр сравнения	Нейропротектор					
	Карницетин n = 20	**Церебролизин n = 20**	**Цитиколин n = 20**	**ЭМГПС n = 25**	**Актовегин n = 21**	**Монотерапия n = 43**
Пол М/Ж (абс. и %)	4/16 (20/80)	5/15 25 % (25/75)	5/15 (25/75)	5/20 (20/80)	7/14 (33,3/66,7)	12/31 (28/72)
Возраст больных°	68,0 [61,5; 73,0]	**64,0** [62,0; 70,5]	69,5 [64,5; 74,0]	**70,0†** [68; 77]	69,0 [66; 76]	69,0 [63; 74]
Общая оценка HAMD-17°	23,5 [20; 26]	22,0 [20,5; 24,0]	22,0 [19,0; 23,5]	24,0 [21; 25]	23,0 [22; 24]	24,0 [21; 26]
Общаяоценка HARS°	19,5 [16; 21]	19,0 [17; 21]	22,0 [19,0; 23,5]	20,0 [16; 22]	20,0 [18; 23]	22,0 [18; 24]
Общая оценка MMSE°	28,0 [26,5; 29,0]	27,0 [26; 28]	26,5 [25; 28]	26,0 [25; 27]	27 [25; 28]	27 [25; 28]
Число соматических заболеваний	3,0 [2,5; 4,0]	3,5 [2,5; 4,5]	3,0 [3; 4]	4,0 [3; 5]	4,0 [3; 4]	4 [3; 5]
Наличие не менее чем двух ПНТО, %	10–50	11–55	11–55	17–68	13–61,9	22–51,1
«Сложные» депрессии, %	10–50	**5-25***	11–55	13–52	**19-90,5**	30–69,7
Затяжные депрессии (≥ 6 мес.), %	5–25	7–35	4–20	6–24	6–28,6	16–37,2

° – данные представлены в виде медианы Q [25; 75].

Различия сравнения множества средних статистически значимы (по H-критерию дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса): † – $p < 0,05$.

Межгрупповые различия частот статистически значимы (коэффициент χ^2): * $p < 0,05$.

° – data are presented as Median Q [25; 75].

Differences in the comparison of the set of means are statistically significant (according to the Kruskal–Wallis analysis of variance H test): † – $p < 0.05$.

Intergroup differences in frequencies are statistically significant (coefficient χ^2): * $p < 0.05$.

Для исследования дифференцированного подхода к выбору определенного нейропротектора у такой категории больных (с двумя и более ПНТО) был проведен сравнительный анализ эффективности комплексной антидепрессивной терапии разными нейропротективными препаратами и монотерапией антидепрессантами (табл. 2). Больных с двумя и более ПНТО в группе с комплексной терапией было 62 человека: 10 пациентов, получавших карницетин, 11 – церебролизин, 11 – цитиколин, 17 – ЭМГПС, 13 – актовегин. В группе с монотерпией антидепрессантами 22 пациента имели не менее двух ПНТО. Эффективность терапии определялась по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 в процентах на 14-й и 28-й день лечения.

Таблица 2. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии разными нейропротективными препаратами и монотерапии у пожилых депрессивных больных с двумя и более ПНТО

Table 2. *Comparison of the effectiveness of complex antidepressant therapy with various neuroprotective drugs and monotherapy in elderly depressive patients with 2 or more LTR predictors*

День терапии	Нейропротектор					
	Карницетин n = 10	**Церебролизин n = 11**	**Цитиколин n = 11**	**ЭМГПС n = 17**	**Актовегин n = 13**	**Монотерапия n = 22**
14-й	**35,2††** [25,0; 38,9]	**27,8††** [23,8; 29,2]	24,0 [16,0; 34,8]	**29,2†††** [24,1; 44,0]	**41,7†††** [28,0; 47,8]	19,5 [9,1; 23,8]
28-й	**60,0†††** [55,5; 65,2]	**55,6†** [38,5; 64,0]	**52,0††** [44,0; 58,3]	**64,0†††** [53,8; 73,7]	**73,7†††** [56,3; 82,6]	36,0 [26,8; 43,8]

Данные представлены в виде медианы Q [25; 75].

Межгрупповые различия с монотерапией статистически значимы (U-критерий Манна –Уитни): † – $p < 0,05$; †† – $p < 0,005$; ††† – $p < 0,001$.

Data are presented as Median Q [25; 75].

Intergroup differences with monotherapy are statistically significant (Mann–Whitney U-test): † – $p < 0.05$; †† – $p < 0.005$; ††† –$p < 0.001$.

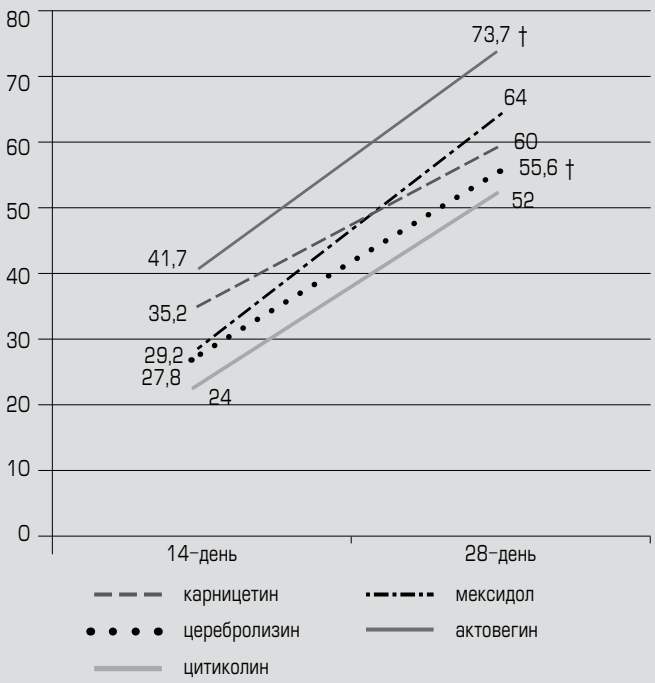


Рисунок 1. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии у пожилых депрессивных больных с двумя и более ПНТО в зависимости от типа нейропротективного препарата (по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 в процентах)

Данные представлены в виде медианы Q [25; 75].
Различия сравнения множества средних статистически значимы (по H-критерию дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса): † p < 0,05.

Figure 1. *Comparison of the effectiveness of complex antidepressant therapy in elderly depressive patients with 2 or more predictors of NTR, depending on the type of neuroprotective drug (according to the change in the average total score on the HAMD-17 scale in %)*

Data are presented as median Q [25; 75].
Differences in the comparison of the set of means are statistically significant (according to the Kruskal-Wallis analysis of variance H test): † p < 0.05.

Сравнительный анализ показал, что у пациентов с добавлением любого из исследуемых нейропротективных препаратов эффективность к 28-му дню терапии была достоверно выше, чем у пациентов в группе монотерапии антидепрессантами. При этом пациенты с добавлением нейропротекторов всех типов к концу курса терапии достигали уровня респондеров (≥ 50 % изменения средних оценок HAMD-17 по сравнению с исходными оценками), в отличие от пациентов, получавших монотерапию (медианное значение изменения средних оценок не менее двух ПНТО составило 36,0 %).

У больных с не менее чем двумя ПНТО при добавлении любых нейропротекторов, кроме цитиколина, к 14-му дню терапии медианное значение изменения средних оценок шкалы HAMD-17 также было достоверно выше ($p < 0,005$), чем у больных в группе монотерапии. Только в подгруппе больных, получавших цитиколин, редукция депрессивной симтоматики к 14-му дню терапии не имела статистических различий по сравнению с группой монотерапии (24,0 и 19,5 %). Таким образом, пациенты с добавлением к терапии карницетина, церебролизина, ЭМГПС и актовегина характеризовались достоверно более быстрым развитием терапевтического ответа, чем больные, получавшие монотерапию антидепрессантами.

Вместе с тем эффективность комплексной терапии больных с двумя и более ПНТО несколько различалась в зависимости от типа используемого нейропротектора (рис. 1).

Наиболее высокая эффективность к 28-му дню терапии (73,7 %) отмечалась в подгруппе больных, получавших в качестве аугментации актовегин. Сравнительный анализ множества средних групп независимых переменных (дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса) показал, что эффективность комплексной терапии антидепрессантами в сочетании с карницетином (60 %) или ЭМГПС (64 %) не имела статистических различий с эффективностью терапии в подгруппе больных, получавших актовегин. Вместе с тем статистически значимые различия в эффективности ($p < 0,05$) были выявлены между подгруппой актовегина и подгруппами цитиколина (52 %) и церебролизина (55,6 %). Таким образом, наименьшей эффективностью терапии к 28-му дню лечения характеризовались пациенты, получавшие комплексную терапию антидепрессантами в сочетании с цитиколином и церебролизином.

В ранее проведенных нами работах было показано, что эффективность антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных достоверно снижалась по мере увеличения количества ПНТО [13]. В данном исследовании общее количество больных с тремя ПНТО было невелико (9 случаев), а их распределение по подгруппам оказалось неравномерным. В подгруппе больных, принимавших карницетин, их не было совсем, в подгруппе актовегина наблюдался 1 случай (7,8 %), ЭМГПС и цитиколина – по 2 случая (13,3 и 18,2 %) соответственно. Только в подгруппе церебролизина доля больных с тремя ПНТО была высокой и составляла 36,4 % случаев (4 пациента). При коррекции дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с исключением случаев с тремя ПНТО эффективность антидепрессивной терапии в сочетании с церебролизином значимо не отличалась от эффективности терапии другими нейропротекторами. Достоверные различия в эффективности сохранялись только между подгруппой больных, принимавших актовегин и цитиколин (75,2 против 50,0 % соответственно, $p < 0,05$).

Хотя клинические показатели не являлись ПНТО, «сложные» по психопатологической структуре депрессии (депрессии в сочетании с тревожными, сенестопатическими и бредовыми расстройствами) и затяжные депрессии (≥ 6 мес.) также служили показаниями к использованию комплексной терапии благодаря наличию у большинства из них ПНТО.

Анализ показал, что у больных с затяжными депрессиями (≥ 6 мес.) эффективность комплексной антидепрессивной терапии была значимо выше, чем в группе монотерапии ($p < 0,05$), при всех нейропротекторах, кроме цитиколина (табл. 3). Хотя медианные значения изменения средних суммарных оценок HAMD-17 к 28-му дню терапии в подгруппе цитиколина превышали показатели больных, получавших

Таблица 3. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии разными нейропротективными препаратами и монотерапии к 28-му дню лечения у пожилых депрессивных больных со «сложными» и затяжными депрессиями (по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 в процентах)

Table 3. *Comparison of the effectiveness of complex antidepressant therapy with various neuroprotective drugs and monotherapy by the 28th day of treatment in elderly depressive patients with «complex» and prolonged depression (according to the change in the average total score of the HAMD–17 scale in %)*

Эффективность	Нейропротектор					
	Карницетин *n* = 20	**Церебролизин *n* = 20**	**Цитиколин *n* = 20**	**ЭМГПС *n* = 25**	**Актовегин *n* = 21**	**Монотерапия *n* = 43**
Сложные депрессии	*n* = 10 **57,8†** [52,2; 65,0]	*n* = 5 57,1 [38,5; 65,2]	*n* = 11 **52,0†** [44,0; 66,7]	*n* = 13 **62,5††** [52,0; 64,0	*n* = 19 **77,3†††** [63,6; 82,6]	*n* = 30 40,8 [30,4; 52,9]
Затяжные депрессии (≥ 6 мес.)	*n* = 5 **60,0††** [54,8; 65,0]	*n* = 7 **62,2††** [55,6; 81,3]	*n* = 4 53,0 [47,7; 57,2]	*n* = 6 **68,8†††** [64,0; 79,2]	*n* = 6 **75,3††** [56,3; 84,0]	*n* = 16 39,1 [33,3; 50,6]

Данные представлены в виде медианы *Q* [25; 75].
Межгрупповые различия с монотерапией статистически значимы (U–критерий Манна – Уитни): † – $p < 0,05$; †† – $p < 0,01$; ††† – $p < 0,005$.

Data are presented as median *Q* [25; 75].
Intergroup differences with monotherapy are statistically significant (Mann–Whitney U–test): † – $p < 0.05$; †† – $p < 0.01$; ††† – $p < 0.005$.

монотерапию (53,0 [47,7; 57,2] против 39,1 [33,3; 50,6]), различия между ними были недостоверны.

При «сложных» депрессиях эффективность комплексной терапии во всех подгруппах больных была значимо выше, чем эффективность у больных с антидепрессивной монотерапией ($p < 0,05$), кроме больных в группе церебролизина. Хотя медианное значение эффективности терапии «сложных» депрессий у больных в группе церебролизина превышало значение эффективности у больных в группе монотерапии (57,1 % [38,5; 65,2] против 40,8 % [30,4; 52,9] соответственно), различия не достигали степени достоверности. При этом медианное значение эффективности больных в группе церебролизина было сопоставимо с эффективностью в подгруппе карницетина (57,8 %) и даже превышало эффективность у больных в группе цитиколина (52,0 %). Возможно, частично такой результат был связан с крайне незначительной долей таких больных в подгруппе церебролизина по сравнению с группой сравнения (5 и 30 человек соответственно).

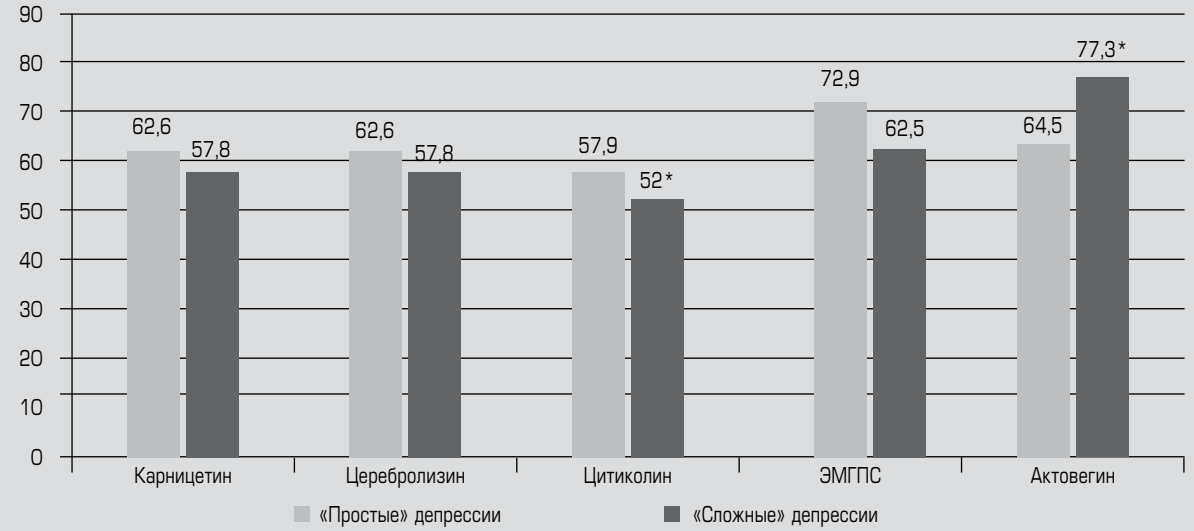


Рисунок 2. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии с разными нейропротективными препаратами к 28–му дню лечения у пожилых депрессивных больных с «простыми» и «сложными» депрессиями (по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD–17 в процентах)

Данные представлены в виде медианы *Q* [25; 75].
Различия сравнения множества средних статистически значимы (по H–критерию дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса): † – $p < 0,05$.

Figure 2. *Comparison of the effectiveness of complex antidepressant therapy with various neuroprotective drugs by the 28th day of treatment in elderly depressive patients with «simple» and «complex» depressions (according to the change in the average total score of the HAMD–17 scale in %)*

Data are presented as median Q [25; 75].
Differences in the comparison of the set of means are statistically significant (according to the Kruskal–Wallis analysis of variance H test): † – $p < 0.05$.

Был проведен дисперсионный анализ Краскела – Уоллеса сравнения эффективности комплексной терапии «сложных» и «простых» депрессий в подгруппах пациентов, принимавших нейропротекторы разных типов (рис. 2). Анализ не выявил достоверных различий в эффективности терапии «простых» депрессий во всех подгруппах нейропротективных препаратов. При «сложных» депрессиях эффективность терапии разными нейропротективными препаратами также не имела значимых различий, за исключением подгруппы больных, принимавших цитиколин. У больных, получавших терапию с добавлением цитиколина, эффективность комплексной терапии «сложных» депрессий была достоверно ниже, чем в подгруппе больных, принимавших актовегин (52,0 и 77,3 % соответственно, $p < 0,05$).

В каждой из подгрупп больных, принимавших разные нейропротективные препараты, не было выявлено значимых различий в эффективности терапии «простых» и «сложных» типов депрессий. Вместе с тем во всех подгруппах, за исключением подгруппы актовегина, отмечалась тенденция к несколько более высокой эффективности терапии «простых» депрессий, чем «сложных». Только в подгруппе актовегина эффективность терапии «сложных» депрессий была выше, чем «простых» (77,3 против 64,5 %), хотя без достоверности различия.

Обсуждение и выводы

Прежде всего следует сказать, что трактовка полученных нами результатов несколько ограничена небольшим размером выборок больных с комбинированной антидепрессивной терапией нейропротективными препаратами разных типов (от 20 до 25 человек). Хотя все подгруппы больных были сопоставимы по основным клиническим показателям (тяжесть депрессии и тревоги, уровень когнитивной деятельности и отягощенности коморбидной соматической патологией), дальнейшее их разделение приводило к неравномерности распределения изучаемых параметров и общему снижению статистической значимости.

Во-вторых, 28-дневный срок исследования был достаточно коротким и отражал потребность в поиске препаратов с более быстрым терапевтическим ответом в условиях стационара.

Исследование показало, что при наличии двух и более ПНТО у пожилых депрессивных больных добавление любого из анализированных нейропротективных препаратов к антидепрессивной терапии приводит к значимому повышению эффективности лечения по сравнению с эффективностью в контрольной группе. Наибольшей эффективностью обладало сочетание антидепрессивной терапии с актовегином и ЭМГПС, наименьшней – с цитиколином.

У больных затяжными (≥ 6 мес.) депрессиями почти все нейропротекторы в сочетании с антидепрессивной терапией достоверно увеличивали эффективность терапии по сравнению с эффективностью в группе сравнения. Исключение также составлял цитиколин, комбинированная терапия с которым повышала общую эффективность, но различия не имели статистической значимости по сравнению с монотерапией антидепрессантами. Более высокая эффективность при затяжных депрессиях отмечалась также в подгруппах актовегина и ЭМГП, хотя различия с эффективностью в группах принимавших другие препараты не были достоверны.

Наконец, при лечении «сложных» депрессий, бóльшую часть которых составляли депрессии с тревожными расстройствами, достоверных различий с пациентами из группы контроля не было выявлено только у больных с церебролизином. Эффективность терапии остальными нейропротекторами была достоверно выше, чем при «сложных» депрессиях группы, получавшей монотерапию. Возможно, отсутствие статистически значимых различий при добавлении церебролизина объяснялись минимальной долей «сложных» депрессий в данной подгруппе. При межгрупповом сравнении эффективность терапии «сложных» депрессий у больных, принимавших церебролизин, не отличалась от эффективности терапии другими нейропротекторами. Наибольшая эффективность терапии «сложных» депрессий наблюдалась у больных, принимавших актовегин, наименьшая – цитиколин, достоверность различий $p < 0,05$. Кроме того, только в подгруппе актовегина отмечалась тенденция к большей эффективности терапии у больных со сложными, преимущественно тревожными депрессиями, чем с простыми адинамическими или тоскливыми депрессиями.

Таким образом, при наличии показаний к назначению комбинированной антидепрессивной терапии все нейропротективные препараты оказались более эффективными, чем монотерапия. Вместе с тем набольшими преимуществами обладали актовегин и ЭМГПС, наименьшими – цитиколин и, отчасти, церебролизин. Определенным образом это может быть связано с фармакологическими свойствами данных препаратов, наиболее сильно влияющих на патогенетические механизмы депрессий позднего возраста.

По данным литературы, актовегин обладает антиапоптозными, антиокидантными, антигипоксантными и метаболическими свойствами [14, 15]. ЭМГПС оказывает антиоксидантное, антигипоксическое и мембраностабилизирующее действие, восстанавливая нейропластичность и улучшая нейротрансмиссию. Кроме того, оба этих препарата обладают быстрым анксиолитическим эффектом, что крайне важно при депрессиях позднего возраста, часто коморбидных с тревожной симптоматикой [16, 17].

Цитиколин – нооторопный препарат, нейропротектор и антигипоксант, восстанавливающий митохондриальное дыхание и оказывающий выраженное нейропротективное действие в период гипоксии и/или церебральной ишемии за счет подавления глутамат-индуцированного апоптоза, вызванного церебрососудистыми нарушениями [18, 19]. Возможно, его сравнительно скромные результаты в проведенном нами исследовании связаны с тем, что он более эффективен при острой гипоксии головного мозга, чем при хронических и относительно неглубоких церебрососудистых нарушениях у депрессивных больных позднего возраста.

Наконец, наиболее спорные результаты были получены при использовании церебролизина, обладающего комплексными нейропротективными, нейротрофическими, антиоксидантными и противовоспалительными действиями [20]. В проведенном нами исследовании он показал как сниженную эффективность при лечении сложных депрессий, так и более низкую общую эффективность по сравнению с актовегином. Возможно, это связано с коротким сроком исследования (28 дней) и наличием у церебролизина более медленного развития терапевтического ответа. Хотя в литературе отмечают наличие анксиолитического действия при комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с церебролизином, достоверное снижение тревоги в этих исследованиях наблюдалось только к 56-му дню исследования, в то время как на начальных этапах лечения у некоторых пожилых больных наблюдался стимулирующий эффект [21–23].

Таким образом, полученные результаты выявили определенные тенденции в дифференцированном выборе отдельных нейропротективных препаратов при проведении комбинированной антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных.

По результатам исследования можно сделать следующие выводы:

- использование всех изученных нейропротекторов в комбинированной антидепрессивной терапии депрессий позднего возраста у больных с прямыми показаниями к их назначению (два и более ПНТО) было достоверно эффективнее, чем антидепрессивная монотерапия;
- при терапии затяжных депрессий (≥ 6 мес.) наименьшая эффективность наблюдалась при назначении комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с цитиколином, при лечении сложных депрессий – в сочетании с церебролизином;
- наиболее эффективными были сочетания антидепрессантов с актовегином и ЭМГПС, в том числе при терапии затяжных и сложных по своей психопатологической структуре депрессий.

Таким образом, универсальными препаратами выбора для проведения комплексной антидепрессивной терапии наиболее трудных категорий пожилых депрессивных больных в условиях стационара оказались нейропротекторы актовегин и ЭМГПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baldwin R., Wild R. Management of depression in later life // Advances in Psychiatric Treatment. – 2004. – Vol. 10. – Pp. 131–139. – DOI: https://doi.org/10.1192/apt.10.2.131
2. Blazer D. Depression in late life: review and commentary // Journal of Gerontology. – 2003. – Vol. 58 (A), no. 3. – Pp. 249–265. – DOI: https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.m249
3. Яковлева О.Б., Федоров В.В., Ряховский В.В. Исходы депрессий в позднем возрасте // Психиатрия. – 2011. – № 02 (50). – С. 5–12.
4. Han L.K.M. et al. Epigenetic aging in major depressive disorder // Am J Psychiatry. – 2018. – Vol. 175. – Pp. 774–78. – DOI: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060595
5. Tedeschini E. et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials // J Clin Psychiatry. – 2011. – Vol. 72. – Pp. 1660–1668. – DOI: https://doi.org/10.4088/JCP.10r06531
6. Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2011. – Vol. 35 (3). – Pp. 676–692. – DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004
7. Bakunina N., Pariante C.M., Zunszain P.A. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression // Immunology. – 2015. – Vol. 144. – Pp. 365–373. – DOI: https://doi.org/10.1111/imm.12443
8. Sanacora G., Treccani G., Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders // Neuropharmacology. – 2012. – Vol. 62 (1). – Pp. 63–77. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036
9. Holper L., Ben-Shachar D., Mann J.J. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease // Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 44 (5). – Pp. 837–849. – DOI: https://doi.org/10.1038/s41386-018-0090
10. Alexopoulos G.S. Mechanisms and treatment of late-life depression // Translational Psychiatry. – 2019. – Vol. 9. – Pp. 188–204. – DOI: https://doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6
11. Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Гаврилова С.И. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 1. – С. 21–28. – DOI: https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.21.31.003
12. Masse-Sibille C., Djamila B., Julie G., Emmanuel H., Pierre V., Gilles Ch. Predictors of response and remission to antidepressants in geriatric depression: A systematic review // J Geriatric Psychiatry and Neurology. – 2018. – Vol. 31 (6). – Pp. 283–302. – DOI: https://doi.org/10.1177/0891988718807099
13. Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. Персонализированный подход к лечению депрессий у пациентов пожилого возраста // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – № 119 (9, вып. 2). – С. 68–77. – DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201911909268

REFERENCES

1. Baldwin R., Wild R. Management of depression in later life // Advances in Psychiatric Treatment. – 2004. – Vol. 10. – Pp. 131–139. – DOI: https://doi.org/10.1192/apt.10.2.131
2. Blazer D. Depression in late life: review and commentary // Journal of Gerontology. – 2003. – Vol. 58 (A), no. 3. – Pp. 249–265. – DOI: https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.m249
3. Yakovleva O.B., Fedorov V.V., Ryakhovskii V.V. Iskhody depressii v pozdnem vozraste // Psikhiatriya. – 2011. – № 02 (50). – S. 5–12.
4. Han L.K.M. et al. Epigenetic aging in major depressive disorder // Am J Psychiatry. – 2018. – Vol. 175. – Pp. 774–78. – DOI: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060595
5. Tedeschini E. et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials // J Clin Psychiatry. – 2011. – Vol. 72. – Pp. 1660–1668. – DOI: https://doi.org/10.4088/JCP.10r06531
6. Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2011. – Vol. 35 (3). – Pp. 676–692. – DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004
7. Bakunina N., Pariante C.M., Zunszain P.A. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression // Immunology. – 2015. – Vol. 144. – Pp. 365–373. – DOI: https://doi.org/10.1111/imm.12443
8. Sanacora G., Treccani G., Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders // Neuropharmacology. – 2012. – Vol. 62 (1). – Pp. 63–77. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036
9. Holper L., Ben-Shachar D., Mann J.J. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease // Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 44 (5). – Pp. 837–849. – DOI: https://doi.org/10.1038/s41386-018-0090
10. Alexopoulos G.S. Mechanisms and treatment of late-life depression // Translational Psychiatry. – 2019. – Vol. 9. – Pp. 188–204. – DOI: https://doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6
11. Safarova T.P., Yakovleva O.B., Gavrilova S.I. Optimizatsiya terapii depressii u bol'nykh pozhilogo vozrasta v usloviyakh psikhiatricheskogo statsionara // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2019. – № 1. – S. 21–28. – DOI: https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.21.31.003
12. Masse-Sibille C., Djamila B., Julie G., Emmanuel H., Pierre V., Gilles Ch. Predictors of response and remission to antidepressants in geriatric depression: A systematic review // J Geriatric Psychiatry and Neurology. – 2018. – Vol. 31 (6). – Pp. 283–302. – DOI: https://doi.org/10.1177/0891988718807099
13. Yakovleva O.B., Safarova T.P., Gavrilova S.I. Personalizirovannyi podkhod k lecheniyu depressii u patsientov pozhilogo vozrasta // Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2019. – № 119 (9, vyp. 2). – S. 68–77. – DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201911909268

14. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekh A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // Journal of the Neurological Sciences. – 2012. – Vol. 322 (1–2). – Pp. 222–227. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069
15. Лысогорская Е.В., Клюшников С.А. Точки приложения препаратов биологической природы в терапии нейродегенеративных заболеваний // Нервные болезни. – 2015. – № 2. – С. 10–13.
16. Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. Методы аугментации антидепрессивной терапии в геронтопсихиатрической практике (на модели комплексной терапии с включением актовегина) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – № 118 (6, вып. 2). – С. 55–63. – DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201811806255
17. Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шипилова Е.С. Новые пути оптимизации антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных в условиях геронтопсихиатрического стационара // Психиатрия. – 2017. – № 3. – С. 5–13.
18. Wignall N.D., Brown E.S. Citicoline in addictive disorders: a review of the literature // Am J Drug Alcohol Abuse. – 2014. – Vol. 40 (4). – Pp. 262–168. – DOI: https://doi.org/10.3109/00952990.2014.925467
19. Álvarez-Sabín J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke // Brain Sci. – 2013. – Vol. 3 (3). – Pp. 1395–1414. – DOI: https://doi.org/10.3390/brainsci3031395
20. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Церебролизин® в психиатрии: механизмы действия и терапевтический эффект (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакология. – 2020. – № 22 (3). – С. 32–48.
21. Пантелеева Г.П., Артюх В.В., Крылова Е.С. и др. Оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий с помощью препарата Церебролизин // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – № 1. – С. 23–29.
22. Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2014. – № 114 (6, вып. 2). – С. 20–29.
23. Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. Применение нейропротекторов в терапии депрессий позднего возраста // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (10, вып. 2). – С. 46–53. – DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro202012010246

14. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekh A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // Journal of the Neurological Sciences. – 2012. – Vol. 322 (1–2). – Pp. 222–227. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069
15. Lysogorskaya E.V., Klyushnikov S.A. Tochki prilozheniya preparatov biologicheskoi prirody v terapii neirodegenerativnykh zabolevanii // Nervnye bolezni. – 2015. – № 2. – S. 10–13.
16. Safarova T.P., Yakovleva O.B., Sheshenin V.S., Gavrilova S.I. Metody augmentatsii antidepressivnoi terapii v gerontopsikhiatricheskoi praktike (na modeli kompleksnoi terapii s vklyucheniem aktovegina) // Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski. – 2018. – № 118 (6, vyp. 2). – S. 55–63. – DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201811806255
17. Safarova T.P., Yakovleva O.B., Sheshenin V.S., Kornilov V.V., Shipilova E.S. Novye puti optimizatsii antidepressivnoi terapii pozhilykh depressivnykh bol'nykh v usloviyakh gerontopsikhiatricheskogo ctatsionara // Psikhiatriya. – 2017. – № 3. – S. 5–13.
18. Wignall N.D., Brown E.S. Citicoline in addictive disorders: a review of the literature // Am J Drug Alcohol Abuse. – 2014. – Vol. 40 (4). – Pp. 262–168. – DOI: https://doi.org/10.3109/00952990.2014.925467
19. Álvarez-Sabín J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke // Brain Sci. – 2013. – Vol. 3 (3). – Pp. 1395–1414. – DOI: https://doi.org/10.3390/brainsci3031395
20. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Tserebrolizin® v psikhiatrii: mekhanizmy deistviya i terapevticheskii effekt (obzor literatury) // Psikhiatriya i psikhofarmakologiya. – 2020. – № 22 (3). – S. 32–48.
21. Panteleeva G.P., Artyukh V.V., Krylova E.S. i dr. Optimizatsii psikhofarmakoterapii endogennykh depressii s pomoshch›yu preparata Tserebrolizin // Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2012. – № 1. – S. 23–29.
22. Kalyn Ya.B., Safarova T.P., Sheshenin V.C., Gavrilova S.I. Sravnitel›naya effektivnost› i bezopasnost› antidepressivnoi mono- i mul›timodal›noi terapii u pozhilykh bol›nykh depressiei (opyt klinicheskogo primeneniya v gerontopsikhiatricheskom statsionare) // Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski. – 2014. – № 114 (6, vyp. 2). – S. 20–29.
23. Safarova T.P., Gavrilova S.I. Primenenie neiroprotektorov v terapii depressii pozdnego vozrasta // Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2020. – № 120 (10, vyp. 2). – S. 46–53. – DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro202012010246