

doi: 10.17116/jnevro20151156124-32

Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара

С.И. ГАВРИЛОВА*, Я.Б. КАЛЫН, Т.П. САФАРОВА, О.Б. ЯКОВЛЕВА, В.С. ШЕШЕНИН, В.В. КОРНИЛОВ, Е.С. ШИПИЛОВА

Отдел гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Optimization of the efficacy and safety of antidepressant therapy in patients of a geriatric psychiatric unit

S.I. GAVRILOVA, YA.B. KALYN, T.P. SAFAROVA, O.B. YAKOVLEVA, V.S. SHESHENIN, V.V. KORNILOV, E.S. SHIPILOVA

Mental Health Research Center, Moscow

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности монотерапии одним из антидепрессантов последних поколений (венлафаксин, агомелатин или флувоксамин) и комплексной антидепрессивной терапии с применением одного из перечисленных антидепрессантов в сочетании с ацетил-L-карнитином (АЛК, карнисетин) для лечения депрессий у больных пожилого возраста в условиях геронтопсихиатрического стационара. **Материалы и методы.** Две группы пожилых больных (от 60 до 79 лет) с легкой и умеренной депрессией, сопоставимые по основным демографическим, клиническим характеристикам, в течение 8 нед получали антидепрессивную моно- или комплексную (антидепрессант и АЛК) терапию. **Результаты.** Установлено, что применение комплексной терапии с включением нейротропектора с нейротрофическим и энерготропным механизмом действия карнисетина позволяет добиться более быстрого терапевтического ответа и более выраженного эффекта по сравнению с монотерапией антидепрессантом, что подтверждается значимой редукцией депрессивных расстройств, в том числе показателей выраженности тревоги, а также улучшением когнитивного функционирования больных. Применение комплексной терапии сопровождалось уменьшением частоты нежелательных эффектов. **Заключение.** Полученные результаты позволяют рекомендовать включение карнисетина в комплексную антидепрессивную терапию для применения в геронтопсихиатрическом стационаре.

Ключевые слова: депрессия, карнисетин, пожилой возраст, антидепрессивная терапия.

Objective. A comparative evaluation of the efficacy and safety of monotherapy with one of the modern antidepressants (venlafaxine, agomelatine, or fluvoxamine) and combination treatment of one of the above mentioned antidepressants with acetyl-L-carnitine (ALC, carnitine) in the geriatric psychiatric unit. **Materials and methods.** Two groups of elderly patients (aged 60–79 years) with mild or moderate depression, randomized according to a number of demographic and clinical characteristics, were treated with antidepressants in monotherapy or combined therapy (antidepressant/carnitine) within 8 weeks. **Results.** Combination therapy with the neurotrophic agent carnitine proved to be more effective compared to monotherapy. At the end of treatment, the more rapid clinical response has been shown for depression, anxiety, apathy, and cognitive dysfunction. Furthermore, combination therapy provides less adverse effects. **Conclusion.** Antidepressant/carnitine combination therapy may be recommended for treatment of depression in elderly patients.

Keywords: depression, carnitine, elderly, antidepressant therapy.

Депрессивные расстройства являются одними из наиболее распространенных психических нарушений в пожилом возрасте, о чем свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований. Депрессивные состояния различной степени выраженности и нозологической принадлежности встречаются у 10–25% лиц пожилого возраста [1–3].

Диагностика депрессий у пожилых часто вызывает трудности, поскольку нередко они протекают под маской различных соматических заболеваний, среди которых преобладают сердечно-сосудистые или церебрально-сосудистые «маски» депрессивных расстройств, с картиной

ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии. Серьезные трудности вызывают также депрессии, протекающие с различными болевыми синдромами. Такие больные обычно долго и безуспешно лечатся у врачей-интернистов (кардиологов, неврологов и терапевтов). Особенностью депрессий у пожилых является также частое сочетание нарушений когнитивных функций с симптомами депрессии, так называемые состояния депрессивной «псевдодеменции», которые при отсутствии адекватной терапии со временем переходят в стойкие когнитивные расстройства и деменцию. Таким образом, раннее выявление и своевременная адекватная терапия депрес-

сий позднего возраста относится к одной из основных проблем современной геронтопсихиатрии.

По данным нейробиологических исследований установлено, что у больных депрессией и у лабораторных животных в экспериментальной ситуации, моделирующей вызванную стрессом депрессию, развиваются выраженные морфофункциональные изменения в ряде отделов головного мозга: уменьшение объема лимбических структур, префронтальной коры и базальных ганглиев. В качестве основных причин этих деструктивных изменений рассматривают нейротоксическое действие возбуждающих нейротрансмиттеров, избыток кортизола, дефицит гамма-аминомасляной кислоты, ишемию головного мозга [4]. Существенным открытием последних лет стало установление при депрессии частичной обратимости под воздействием нейротрофических и/или нейропротективных препаратов деструктивных процессов на клеточном уровне. Такими свойствами обладают и некоторые лекарственные препараты, применяемые в качестве антидепрессантов, нормотимиков или ноотропов. Репарацию ткани мозга и восстановление его функций связывают с феноменом нейропластичности [5].

Исходя из современных представлений о патогенетических механизмах депрессии, можно ожидать, что повышение эффективности лечения депрессивных расстройств может быть достигнуто путем комплексной терапии, включающей наряду с антидепрессантами препараты с непосредственным нейропротективным и нейротрофическим действием. Этот подход представляется особенно актуальным в отношении депрессий у пожилых пациентов, у которых наряду с депрессивными расстройствами выявляются признаки нерезко выраженной «возрастной» (нейродегенеративная, церебрально-сосудистая) патологии. Одним из препаратов с нейропротективным и нейротрофическим действием является карнитетин, который производит компания «ПИК-ФАРМА».

Карнитетин (ацетил-L-карнитин, АЛК) — ацетиловый эфир карнитина, обладающий метаболическим и нейропротективным действием, источник ацетилхолина и L-глутамата [6, 7]. АЛК принимает участие в ряде важнейших биохимических процессов: метаболизме фосфолипидов, активности нейрогормонов, нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, обеспечении функции синапсов, энергообмене мозговой ткани [8–10]. Помимо этого, АЛК участвует в ацетилировании структурных белков цитоплазмы, транскрипционных факторов и ядерных гистонов, задействованных в модулировании генной экспрессии [11–14]. Установлено, что АЛК снижает действие локальной ишемии на нейроны головного мозга, увеличивает жизнеспособность клеток, уменьшая вызванный гипоксией и гипогликемией апоптоз и некроз, что подтверждается исследованиями *in vitro*, а также в условиях превентивного использования его в экспериментах *in vivo* [6].

За последнее десятилетие был проведен целый ряд исследований с использованием АЛК в лечении деменций, включая болезнь Альцгеймера, а также при старческой депрессии и возрастных нарушениях памяти. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Отделе по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств Научного центра психического здоровья [15], изучали терапевтическую эффективность, безопасность и переносимость АЛК в груп-

пах с мягкой деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера и церебрально-сосудистым заболеванием. Препарат доказал свою эффективность в предотвращении нарастания когнитивного дефицита на стадии мягкой деменции как при болезни Альцгеймера, так и при сосудистой деменции, причем терапевтический эффект АЛК в 2,8 раза превышал таковой при использовании плацебо.

В последнее десятилетие выполнено несколько исследований, посвященных сравнительному анализу эффективности АЛК и других препаратов, предназначенных для лечения депрессивных расстройств. В двойном слепом 12-недельном исследовании R. Zanardi и соавт. [16] АЛК в дозе 500 мг/сут показал одинаковую эффективность в лечении дистимии в сравнении с амисульпридом 50 мг/сут по результатам оценки по шкалам CDRS, MADRS и CGI. В исследовании С. Nasca и соавт. [17] проводилось сравнение эффективности АЛК и кломипрамина в лечении большой депрессии. Антидепрессивный эффект АЛК определялся уже на 3–7-й дни после начала терапии и становился максимальным к 21-му дню. Стабильность сохранялась в течение 2 нед после отмены препарата, в то время как для достижения положительной динамики терапии кломипрамином требовалось около 2 нед, причем после его отмены терапевтический эффект сразу же пропадал. В двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании G. Bergani и соавт. [7] эффективности АЛК в сравнении с флуоксетином существенных различий в клинической динамике и эффективности двух препаратов выявлено не было.

Некоторые исследователи [17] связывают антидепрессивный эффект АЛК с его способностью участвовать в регуляции метаболитных рецепторов глутамата 2-го типа (mGlu2). АЛК повышает уровень ацетилированного гистона H3K27, связанного с промоутером гена *Grm2*, увеличивает ацетилирование NF- κ B p65 субъединицы, посредством чего увеличивает транскрипцию гена *Grm2*, отвечающего за метаболитные рецепторы глутамата в гиппокампе и префронтальной коре.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности антидепрессивной монотерапии с использованием одного из антидепрессантов последнего поколения (венлафаксин, агомелатин, флувоксамин) и комплексной антидепрессивной терапии с применением одного из перечисленных антидепрессантов в сочетании с карнитетином для лечения депрессии у больных пожилого возраста в условиях геронтопсихиатрического стационара.

Материал и методы

В работу были включены 40 больных в возрасте 60 лет и старше (от 60 до 79 лет; средний — $69,8 \pm 6,0$ года) с депрессией легкой и умеренной выраженности. В числе больных было 8 (20%) мужчин и 32 (80%) женщины.

Длительность заболевания колебалась в широких пределах: от 1 года до 22 лет. Средняя длительность болезни составила $15,46 \pm 18,04$ года (медиана — 11 лет). Средний возраст манифестации заболевания колебался от 26 до 75 лет. Длительность текущей депрессивной фазы варьировала от 1 до 18 мес и в среднем составляла $4,23 \pm 2,18$ мес (медиана — 4 мес).

Все пациенты имели высшее или среднее специальное образование. На момент обследования в браке состо-

яли 14 (35,0%) человек; никогда не вступали в брак 3 (7,5%) человека; 7 (17,5%) больных были в разводе и большая часть пациентов (16 (40,0%) женщин) были вдовы. Среди поступающих на лечение больных преобладали пенсионеры — 33 (82,50%) человека. Большинство из них 23 (57,5%) человека проживали в семье, 12 (30,0%) человек проживали отдельно, но имели родственников, 5 (12,5%) человек были одиноки.

У всех больных был диагностирован большой депрессивный эпизод (в соответствии с классификацией DSM-IV-TR или МКБ-10) различной нозологии: у 31 больного — депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и у 9 больных — в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР). У больных в анамнезе отсутствовали другие психические расстройства и первичные органические заболевания.

По критериям МКБ-10 у 26 (65,0%) больных депрессия соответствовала депрессивному эпизоду средней степени тяжести, у 14 (35,0%) — легкому депрессивному эпизоду. Тревожный компонент депрессии по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) составил в среднем по группе $19,12 \pm 4,24$ балла. Уровень когнитивной деятельности большинства больных соответствовал возрастной норме со среднegrupповым показателем по шкале оценки когнитивного статуса (MMSE) $27,25 \pm 1,99$ балла.

С учетом основных демографических и клинических (тяжесть депрессивного эпизода) характеристик были сформированы пары больных, затем из каждой пары больные случайным образом распределялись в 2 группы.

Больные 1-й группы (4 мужчины и 16 женщин, средний возраст $71,05 \pm 5,5$ года) получали терапию одним из антидепрессантов. В качестве антидепрессантов назначались препараты последнего поколения с различным механизмом действия: агомелатин (по 6 человек в каждой терапевтической группе), венлафаксин (по 7 человек в каждой терапевтической группе) и флувоксамин (по 7 человек в каждой терапевтической группе). Венлафаксин назначался в дозе 75—150 мг/сут в два приема. Агомелатин назначался в соответствии с инструкцией 1 раз в сутки в од-

но и то же время (вечером) в дозе 25 мг (1 таблетка) в первые две недели терапии. При необходимости суточная доза увеличивалась до максимальной — 50 мг 1 раз (вечером). Флувоксамин назначался в дозе 100—150 мг/сут в два приема.

Больные 2-й группы (4 мужчины, 16 женщин, средний возраст $69,20 \pm 6,49$ года) одновременно с антидепрессивной терапией получали карнитин, который назначали в течение всего курса терапии (8 нед) в дозе 1000 мг/сут (по 2 капсулы два раза в сутки).

Социодемографическая и клиническая характеристика выделенных групп больных приведена в табл. 1 и 2.

Все пациенты прошли полное клиническое обследование (психопатологическое, психометрическое, соматическое и неврологическое). Для выявления структурных изменений головного мозга всем больным проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга

Для целей настоящего исследования был разработан специальный протокол. Использовался метод открытой сравнительной оценки моно- и мультимодальной антидепрессивной терапии в двух группах больных, сопоставимых по половозрастным и клиническим (тяжесть депрессии) характеристикам. Для оценки терапевтической эффективности использовали стандартизованные оценочные шкалы: для оценки депрессивных и тревожных расстройств HAM-D-17, HAM-A. Кроме того, оценка тяжести депрессии и степени клинического улучшения проводилась с помощью шкалы общего клинического впечатления (CGI). Использовалась градуированная оценка тяжести состояния по подшкале CGI-S, где 1 балл соответствовал тому, что пациент не болен, 2 балла — пограничному состоянию (субклинический уровень), 3 балла — легкой степени, 4 балла — средней степени, 5 баллов — умеренно-тяжелому состоянию, 6 баллов — тяжелому состоянию, 7 баллов — чрезвычайно тяжелому состоянию. Подшкала (CGI-I) позволяла оценить динамику состояния в процессе терапии по сравнению с его начальным уровнем: 1 балл соответствовал выраженному, 2 балла —

Таблица 1. Социодемографическая характеристика 1-й и 2-й групп больных

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)		Всего (n=40)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число больных	20	100	20	100	40	100
Мужчины	4	20	4	20	8	20,0
Женщины	16	80	16	80	32	80,0
Возраст, годы	71,05±5,5		69,20±6,49		70,12±6,03	

Таблица 2. Клиническая характеристика 1-й и 2-й групп больных

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	Всего (n=40)
Диагноз:			
РДР	16 (80,0%)	15 (75%)	31 (72,50%)
депрессия при БАР	4 (20,0%)	5 (25%)	9 (22,50%)
Тяжесть депрессии по МКБ-10:			
легкая	7 (35,0%)	7 (35,0%)	14 (35,0%)
средняя	13 (65,0%)	13 (65,0%)	26 (65,0%)
Средняя выраженность депрессии по HAM-D-17, баллы	22,55±3,39	23,01± 3,22	22,82±3,32
Когнитивный уровень по MMSE, баллы	26,90±2,10	27,60± 1,87	27,25±1,99

умеренному, 3 балла — минимальному улучшению, 4 балла соответствовали отсутствию изменений, 5 баллов — минимальному ухудшению, 6 баллов — ухудшению и 7 баллов — выраженному ухудшению.

Оценка состояния больных проводилась 4 раза — до начала лечения (0 день), на 14-й, 28-й и 56-й дни терапии.

Для оценки динамики когнитивного функционирования применяли шкалу MMSE, тест воспроизведения 10 слов и тест рисования часов. Уровень когнитивной деятельности расценивали как нормальный при суммарной оценке по шкале MMSE 28 баллов и выше, от 25 до 27 баллов — как легкое когнитивное расстройство, от 24 баллов и ниже — как когнитивный дефицит в степени деменции.

Для оценки побочных явлений применяли шкалу оценки побочных эффектов (SARS).

Тяжесть депрессии оценивали по клиническим показателям (в соответствии с МКБ-10), а также по суммарной оценке шкалы депрессии Гамильтона [HAM-D-17]. Оценки от 8 до 15 баллов рассматривали как соответствующие легкой депрессии; от 16 до 21 балла — легкой депрессии; от 22 до 26 баллов — депрессии средней тяжести; от 27 баллов и выше — тяжелой депрессии.

Эффективность терапии определяли по числу респондеров, т.е. по числу больных с редукцией на 50% и более показателей тяжести депрессии (в баллах) по шкале HAM-D-17 к окончанию терапии, а также по степени редукции оценки по шкалам HAM-D-17, HAM-A и по шкалам CGI-S и CGI-I на 28-й и 56-й дни лечения по отношению к исходной оценке (в %).

Кроме того, эффективность терапии оценивали по качеству ремиссии, достигнутой к окончанию лечения. Ремиссия оценивалась как полная при показателях суммарного балла по шкале HAM-D-17 ≤ 7 баллов, как ремиссия с резидуальными расстройствами (или неполная ре-

миссия) при показателях 8—15 баллов и как легкий депрессивный эпизод при показателях от 16 до 21 балла.

Статистический анализ результатов проводился с применением программы Statistica 6.0 for Windows. Для описания количественных признаков использовались средние значения и стандартные отклонения. Сравнения групп производили с использованием непараметрических методов (парный критерий Вилкоксона). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Полностью курс терапии завершили 39 (97,5%) больных. Одна больная досрочно выбыла из программы на 14-й день монотерапии антидепрессантом из-за ухудшения психического состояния (усиление тревожно-ипохондрических расстройств).

Эффективность терапии в обеих группах больных оказалась достаточно высокой (табл. 3—5, рис. 1—5).

Достоверная редукция депрессивной симптоматики по шкале HAM-D-17 (см. табл. 3 и рис. 1) в обеих группах отмечалась уже к 14-му дню терапии ($p < 0,05$), положительная динамика продолжалась на протяжении всего терапевтического курса. К окончанию 56-дневного курса лечения средний суммарный балл по шкале HAM-D-17 снизился в 1-й группе с 22,55 до 8,68 балла. Средняя степень улучшения составила 60,87%. Во 2-й группе средний суммарный балл по шкале HAM-D-17 снизился с 23,10 до 4,90 балла, а степень улучшения выросла в среднем до 85,58%.

В обеих группах отмечалась редукция тревожных расстройств, наблюдавшихся у большинства больных в структуре депрессивной фазы. Достоверное антитревожное действие препарата в 1-й группе было отмечено на 28-й день терапии ($p < 0,05$) со снижением общих оценок

Таблица 3. Средние суммарные показатели выраженности симптомов депрессии и тревоги (в баллах по шкалам HAM-D-17 и HAM-A) в 1-й и 2-й группах больных в процессе лечения

Показатель	1-я группа (n=20) монотерапия антидепрессантом	2-я группа (n=20) комбинированная терапия: антидепрессант+карнитин
Динамика среднего суммарного балла по шкале HAM-D-17		
0-й день	22,55±3,39	23,10±3,22
14-й день терапии	18,05±4,52*	15,70±3,19**
28-й день терапии	12,84±4,02**	8,95±5,05**†
56-й день терапии	8,68±3,60**	4,90±2,36**†
Улучшение по шкале HAM-D-17, %		
14-й день терапии	19,23±15,94	31,79±11,14
28-й день терапии	42,19±18,93	60,95±19,81†
56-й день терапии	60,87±17,94	85,58±11,17†
Динамика среднего суммарного балла по шкале HAM-A		
0-й день	19,60±4,58	18,65±3,93
14-й день терапии	16,15±6,32	12,55±3,06**
28-й день терапии	10,10±3,95**	6,70±5,59**
56-й день терапии	6,84±4,15**	3,05±2,16**†
Улучшения по шкале HAM-A, %		
14-й день терапии	22,25±16,74	33,41±13,15
28-й день терапии	45,97±22,01	63,76±27,78
56-й день терапии	63,01±23,80	83,28±10,72

Примечание. Различия по сравнению с исходным уровнем: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; различия между группами: † — $p < 0,05$. Здесь и в табл. 4 и 5: в 1-й группе с 14-го дня $n=19$.

Таблица 4. Динамика средних суммарных показателей шкалы CGI (в баллах по подшкалам CGI-S и CGI-I) в 1-й и 2-й группах больных в процессе терапии

Показатель	1-я группа (n=20) монотерапия антидепрессантом	2-я группа (n=20) комбинированная терапия: антидепрессант+карнитин
Динамика среднего суммарного балла по шкале CGI-S		
0-й день	3,70±0,57	3,75±0,57
14-й день терапии	3,25±0,85	2,80±1,16**
28-й день терапии	2,42±2,50**	2,00±0,85**
56-й день терапии	1,84±0,60**	1,20±0,41**
Динамика среднего суммарного балла по шкале CGI-I		
14-й день терапии	3,35±0,93	2,85±0,44
28-й день терапии	2,42±0,92*	2,00±0,85*
56-й день терапии	1,94±0,70**	1,20±0,41**

Примечание. Различия по сравнению с исходным уровнем: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Таблица 5. Динамика средних суммарных показателей когнитивного функционирования (в баллах по шкалам MMSE, теста запоминания 10 слов и теста рисования часов) в 1-й и 2-й группах больных в процессе терапии

Показатель	1-я группа (n=20) монотерапия антидепрессантом	2-я группа (n=20) комбинированная терапия: антидепрессант+карнитин
Средняя оценка по MMSE, баллы		
0-й день	26,90±2,10	27,60±1,84
28-й день терапии	27,68±1,66	29,05±0,94* †
56-й день терапии	28,15±1,53*	29,04±0,88** †
Улучшение по шкале MMSE, %		
28-й день терапии	2,87±4,13	6,10±6,27
56-й день терапии	4,55±4,34	7,28±6,43
Средняя оценка теста запоминания 10 слов, баллы		
0-й день	6,68±0,86	6,95±1,32
56-й день терапии	6,92±0,96	8,14±1,13* †
Средняя оценка теста рисования часов, баллы		
0-й день	7,92±1,18	7,90±1,28
56-й день терапии	8,33±1,23	9,15±1,08*

Примечание. Различия по сравнению с исходным уровнем: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; различия между группами — † $p < 0,05$.

шкалы HAM-A с 19,60 до 10,10 (см. табл. 3 и рис. 2). На 56-й день терапии отмечалась дальнейшая редукция тревоги: общая оценка по шкале HAM-A составила 6,84 балла. Во 2-й группе статистически достоверная редукция тревоги отмечалась уже к 14-му дню терапии ($p < 0,01$). Общая оценка по указанной шкале снизилась с 18,65 до 12,55, продолжая снижаться к 28-му и 56-му дням терапии, когда показатели шкалы HAM-A снизились до 6,70 и 3,05 балла соответственно.

Межгрупповые различия в динамике редукции депрессивных расстройств оказались статистически достоверными к 28-му дню лечения и к окончанию терапевтического курса (по шкале HAM-D-17). Статистически достоверные межгрупповые различия показателей тревоги (по шкале HAM-A) отмечались к окончанию терапии.

Эффективность лечения, оцениваемая по числу респондеров и нонреспондеров, также значительно отличалась в группах (см. табл. 4 и рис. 4–5).

К 28-му дню терапии доля респондеров в 1-й группе составила 6 (32%) человек, а во 2-й группе — 18 (90,0%) человек. На 56-й день — 14 (70,0%) человек и 100% соот-

ветственно. Во 2-й группе редукция депрессивных расстройств, оцениваемая по шкале HAM-D-17, составила 50% и выше у всех 20 больных.

Через месяц терапии в 1-й группе полная ремиссия отмечалась у 3 (15,8%) больных, неполная ремиссия — у 10 (52,6%) и легкая депрессия — у 6 (31,6%) больных (см. рис. 4).

К этому времени во 2-й группе полной ремиссии достигли 6 (30%) человек, неполная ремиссия наблюдалась у 13 (65%) больных и у 1 (5%) больной тяжесть депрессии увеличилась из-за усиления тревоги (см. рис. 5).

К окончанию курса терапии (56-й день) в 1-й группе полной терапевтической ремиссии достигли 5 (26,3%) больных, у большинства — 14 (73,68%) пациентов отмечалась неполная ремиссия. Во 2-й группе, напротив, преобладали пациенты, достигшие полной ремиссии, — 17 (85,0%), неполная ремиссия отмечалась у 3 (15%) больных (см. табл. 4 и рис. 4–5).

Таким образом, уже через месяц терапии во 2-й группе было почти в 2 раза больше больных, достигших полной ремиссии, а к окончанию терапии число больных с

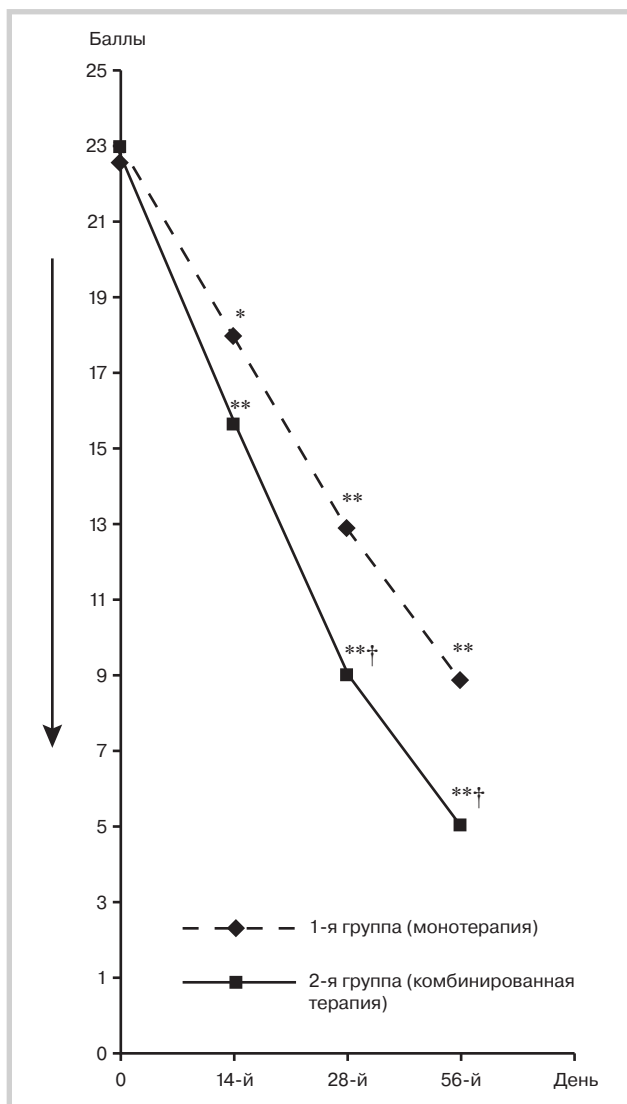


Рис. 1. Динамика средних суммарных показателей выраженности симптомов депрессии по шкале HAM-D-17 (в баллах) в 1-й и 2-й группах больных в процессе терапии.

Здесь и на рис. 2 и 3: по оси абсцисс (вверху) — дни терапии, по оси ординат — баллы. Различия по сравнению с исходным уровнем: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ (парный критерий Вилкоксона); различия между группами: † — $p < 0,05$ (U-тест Манна—Уитни).

полной ремиссией во 2-й группе более чем в 3 раза превышало аналогичный показатель в 1-й группе.

Динамика состояния когнитивных функций, оцениваемых по выполнению больными ряда тестов, показала улучшение в процессе терапии в обеих группах. Изменения суммарной среднегрупповой оценки по шкале MMSE оказались достоверными в 1-й группе к окончанию лечения (на 56-й день терапии) по сравнению с исходной оценкой, во 2-й группе достоверное улучшение отмечалось уже через месяц терапии и сохранялось до окончания лечения. Сравнение между группами показало достоверно более выраженное улучшение когнитивного функционирования на фоне комбинированной терапии антидепрессантом с карнисетином (достоверные различия между группами отмечались уже на 28-й день и сохранялись до окончания терапевтического курса) (см. рис. 3 и табл. 5).

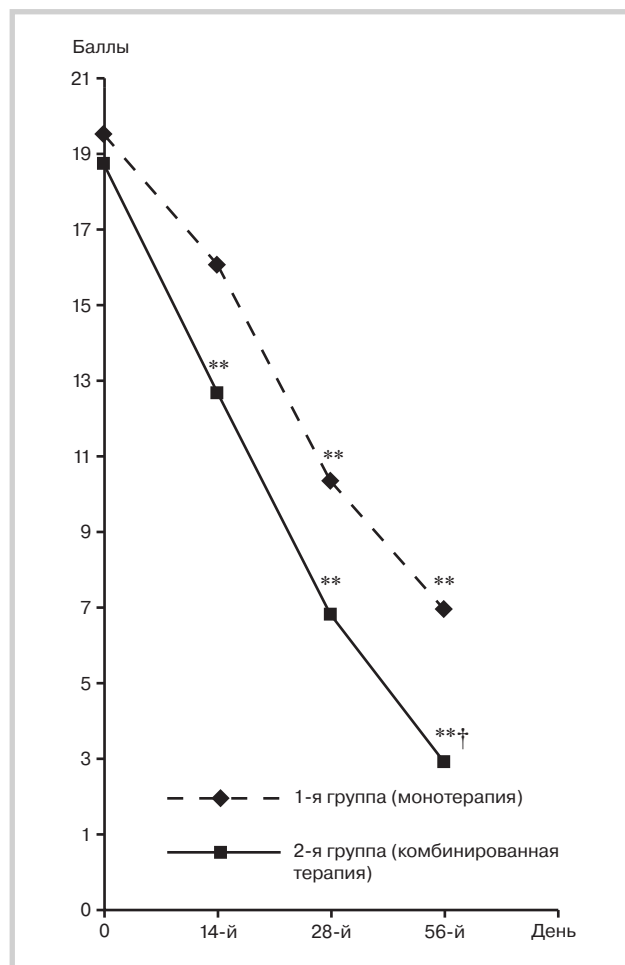


Рис. 2. Динамика средних суммарных показателей выраженности симптомов тревоги по шкале HAM-A (в баллах) в 1-й и 2-й группах больных в процессе терапии.

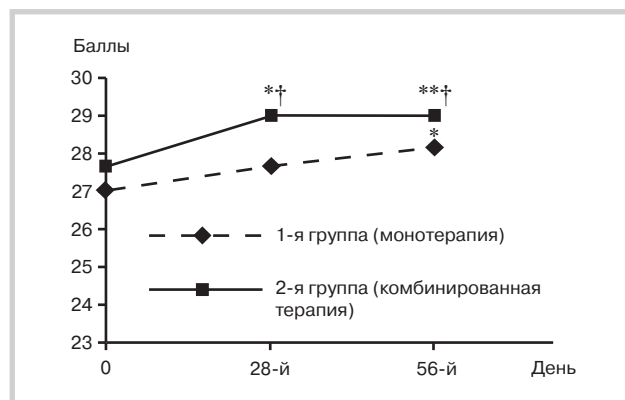


Рис. 3. Динамика средних суммарных показателей когнитивного функционирования по шкале MMSE (в баллах) в 1-й и 2-й группах больных в процессе терапии.

По другим тестам (тест запоминания 10 слов и тест рисования часов) достоверная положительная динамика средних суммарных оценок отмечалась к окончанию периода терапии только во 2-й группе больных. Достоверные межгрупповые различия к окончанию лечения отмечались по тесту запоминания 10 слов (см. табл. 5).

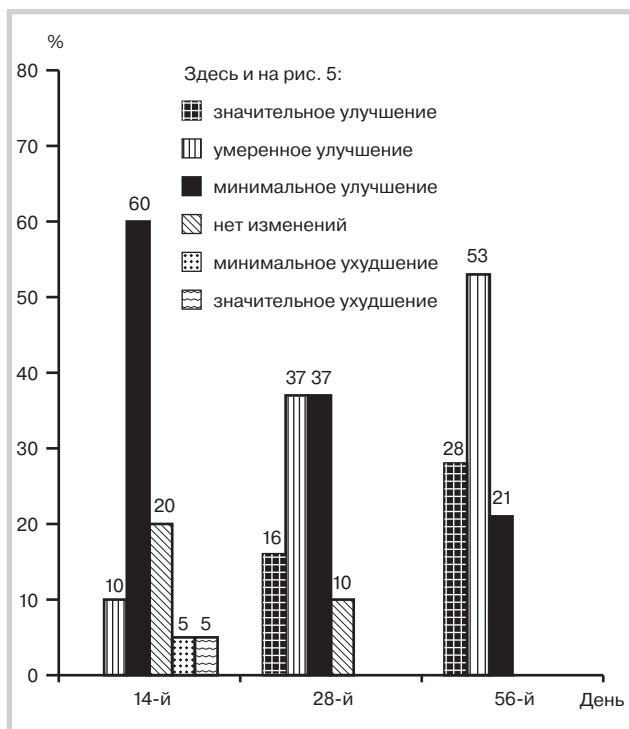


Рис. 4. Эффективность монотерапии (по шкале CGI) на 14, 28 и 56-й дни у больных 1-й группы (в %).

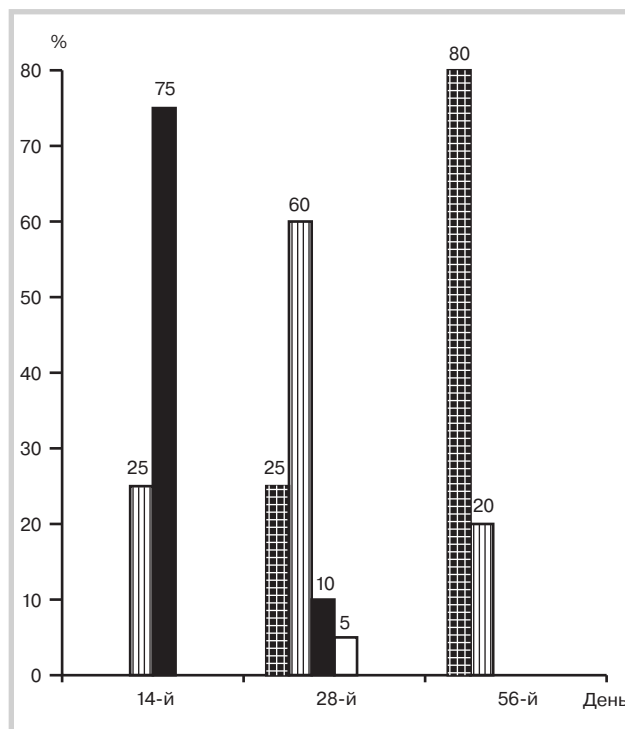


Рис. 5. Эффективность комплексной терапии (по шкале CGI) на 14, 28 и 56-й дни у больных 2-й группы (в %).

Таким образом, более быстрая и выраженная положительная динамика когнитивной деятельности наблюдалась в группе больных, получавших комбинированную терапию антидепрессантом и карнитетином.

В целом проведенный анализ динамики клинических показателей выявил существенные межгрупповые различия в степени выраженности и скорости развития терапевтического эффекта.

При установленной положительной динамике по всем оценочным шкалам в обеих группах показатели эффективности лечения оказались выше во 2-й группе, где больные получали комбинированную терапию (см. табл. 3–5).

Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 16 (40%) пациентов. При этом серьезных НЯ ни в одной из групп больных отмечено не было (табл. 6).

В 1-й группе НЯ отмечались у 9 (45%) больных. Из них у 2 больных наблюдалось 1 НЯ, у 7 — 2 и более. Среди НЯ преобладали нарушения легкой и средней степени тяжести. В этой группе больных досрочно (через 2 нед) курс терапии был прекращен у 1 пациентки. Больная находилась на монотерапии антидепрессантом. Прекращение лечения было обусловлено недостаточной эффективностью терапии: у выбывшей больной отмечалось усиление тревоги и депрессии с присоединением ипохондрического бреда.

Во 2-й группе НЯ отмечались у 7 (35%) больных. Из них 1 НЯ отмечалось у 4 больных, 2 — у 3 пациентов. В этой группе чаще встречались такие НЯ, как тревожные реакции и цефалгии, что, вероятно, связано с некоторым активирующим действием терапии. У одной пациентки, получавшей комплексную терапию венлафоксином в сочетании с АЛК, через месяц терапии отмечалось усиление

тревоги, цефалгий, внутреннего напряжения, что потребовало снижения дозировки принимаемого антидепрессанта. После этого отмечалась редукция НЯ и большая завершила курс, достигнув полной терапевтической ремиссии. НЯ, возникшие в ходе терапии у остальных больных, были расценены как легкие, они возникали преимущественно в начале лечения (на 1–2-й неделе). Среди них наиболее часто встречались соматовегетативные нарушения: повышение артериального давления, тахикардия, головные боли, ортостатизм, гипергидроз, тремор и головокружение (см. табл. 6).

В большинстве случаев отмеченные нарушения оценивались как усиление уже имевшихся у пациентов к началу лечения соматовегетативных симптомов.

Анализ НЯ показал лучшую переносимость терапии во 2-й группе больных.

Обсуждение

Возможность использования антидепрессантов у пожилых больных депрессией нередко ограничена из-за угрозы утяжеления соматической патологии, ухудшения когнитивного функционирования или риска нежелательного взаимодействия одновременно назначаемых препаратов, что приводит к снижению их терапевтической эффективности [18].

У больных пожилого и старческого возраста НЯ препаратов часто возникают уже при применении низких доз и появляются раньше терапевтического ответа. В этой связи поиск путей оптимизации психофармакотерапии, т.е. повышения ее эффективности и безопасности при лечении больных пожилого и старческого возраста с депрес-

Таблица 6. Частота НЯ в 1-й и 2-й группах больных

Клиническое проявление	1-я группа (n=20) монотерапия антидепрессантом		2-я группа (n=20) комбинированная терапия: антидепрессант+карнитетин	
	абс.	%	абс.	%
Повышение АД	2	10	—	
Тахикардия	2	10	—	
Головные боли	1	5	3	15
Гипергидроз	1	5	—	
Тошнота	1	5	—	
Тремор	1	5	—	
Ортостатическая гипотензия	3	15	—	
Головокружение	3	15	1	5
Усиление тревоги	1	1	4	20
Раздражительность	—	—	1	5
Нарушение сна	1	1	—	
Слабость	1	1	—	
Сонливость	1	1	—	

сивными расстройствами, приобретает высокую актуальность. Решающим аргументом при выборе антидепрессантов для пациентов пожилого возраста с депрессией является их безопасность.

Одним из путей повышения эффективности антидепрессивной терапии, уменьшения частоты и тяжести побочных эффектов в пожилом возрасте является ее комбинация с препаратами, повышающими общую толерантность организма. К таким средствам относятся нейропротекторы, антиоксиданты, вазоактивные средства и некоторые другие. В частности, нейротрофическое воздействие приводит к опосредованному устранению нейромедиаторного дефицита путем регуляции внутринейронального белкового синтеза. Установлено, что патогенетические механизмы депрессии не исчерпываются нарушениями моноаминергической синаптической передачи. При ряде психических расстройств, в том числе при депрессии, отмечаются достаточно выраженные деструктивные изменения нервной ткани: повреждение структуры и нарушение функции дендритов (в виде их укорочения, снижения числа шипиков и синаптических контактов), а также гибель части нервных и глиальных клеток [19]. У больных депрессиями вне зависимости от возраста обнаружено снижение содержания мозгового нейротрофического фактора. Именно с этим, а также с нарушением метаболизма фосфолипидов, Р-субстанции и других нейрокининов, а также с нарушением чувствительности глутаматных рецепторов связывают развитие структурных изменений в головном мозге больных депрессией [20].

Ранее нами было проведено исследование, посвященное сравнительной оценке эффективности и безопасности мультимодальной антидепрессивной терапии и монотерапии теми же антидепрессантами для лечения депрессии у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара, в котором было установлено, что ее применение, сочетающее лечение антидепрессантом и препаратом с нейротрофическим механизмом действия, позволяет добиться более быстрого терапевтического ответа и более выраженного эффекта по сравнению с монотерапией антидепрессантом, что подтверждалось более значимой редукцией депрессивных расстройств, в том

числе показателей выраженности тревоги и апатии, а также улучшением когнитивного функционирования больных уже через месяц проведения терапии. Кроме того, применение мультимодальной терапии приводило к уменьшению частоты НЯ [21].

Таким образом, результаты настоящего сравнительного открытого неконтролируемого исследования монотерапии антидепрессантом (1-я группа) и антидепрессантом в комбинации с карнитетином (2-я группа) у пожилых больных депрессией дают возможность сделать следующие выводы.

Применение комбинированной терапии позволяет добиться более быстрого развития терапевтического ответа и выраженного эффекта по сравнению с монотерапией антидепрессантом, что подтверждается более значимой редукцией депрессивных расстройств по всем оценочным тестам в группе больных, получающих комбинированную терапию. Статистически значимые различия между группами отмечались по большинству применяемых оценочных шкал уже через месяц терапии.

Более выраженное улучшение когнитивного функционирования отмечалось в группе больных, получающих комбинированную терапию: статистически достоверное улучшение когнитивных функций и достоверные различия между группами (по тесту MMSE) были достигнуты уже через месяц лечения. По остальным тестам, отражающим уровень когнитивной деятельности, статистически достоверное улучшение было зарегистрировано к окончанию терапии лишь во 2-й группе больных.

Установлены различия в профиле переносимости моно- и мультимодальной антидепрессивной терапии у госпитализированных пожилых больных депрессией в виде уменьшения частоты НЯ, пролеченных карнитетином в сочетании с антидепрессантом.

Полученные результаты позволяют рекомендовать комбинированную антидепрессивную терапию (сочетание антидепрессанта с карнитетином) для применения в геронтопсихиатрическом стационаре с целью достижения более быстрого и полного терапевтического ответа, снижения риска возникновения НЯ антидепрессивной терапии и сокращения сроков госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование). *Вестник РАМН*. 2002;9:15-20.
2. Blazer D. Depression in late life: review and commentary. *Journal of Gerontology*. 2003;58(A):3:249-265. doi: 10.1093/gerona/58.3.m249.
3. Baldwin R, Wild R. Management of depression in later life. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2004;10:131-139.
4. Богдан А.Н., Морозов П.В., Сейку Ю.В. Ноотропные препараты в комплексной патогенетически обоснованной терапии депрессий (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;03-04:46-51.
5. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(3):73-79. / Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Plastichnost' nervnoj sistemy. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(3):73-79.
6. Zhang R, Zhang H, Zhang Z, Wang T, Niu J, Cui D, Xu S. Neuroprotective effects of pre-treatment with L-carnitine and acetyl-L-carnitine of ischemic injury in vivo and in vitro. *Int J Mol Sci*. 2012;13:2078-2090. doi: 10.3390/ijms13022078.
7. Bersani G, Meco G, Denaro A. L-Acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: a double-blind, multicenter, controlled randomized study vs. fluoxetine. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2013;23:1219-1225. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.11.013.
8. Pattegreff JW, Levine J, McClure RJ. Acetyl-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. *Mol Psychiatry*. 2000;5:616-632. doi: 10.1038/sj.mp.4000805.
9. Rosca MG, Lemieux H, Hoppel CL. Mitochondria in elderly: is acetylcarnitine a rejuvenator? *Adv Drug Deliver Rev*. 2009;61(14):1332-1342. doi: 10.1016/j.addr.2009.06.009.
10. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acetylcarnitines: role in brain. *Prog Lipid Res*. 2010;49(1):61-75.
11. Pisano C, Pratesi G, Laccabue D. Paclitaxel and cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. *Clin Cancer Res*. 2003;9(15):5756-5767.
12. Chiechio S, Copani A, DePetris L. Transcriptional regulation of metabotropic glutamate receptor 2/3 expression by the NF- kappa B pathway in primary dorsal root ganglia neurons: a possible mechanism for the analgesic effect of L-acetylcarnitine. *Mol Pain*. 2006;2:20-28.
13. Madiraju P, Pande SV, Prentki M, Madiraju SR. Mitochondrial acetylcarnitine provides acetyl groups for nuclear histone acetylation. *Epigenetics*. 2009;4:399-403. doi: 10.4161/epi.4.6.9767.
14. Chiechio S, Copani A, Zammataro M. Transcriptional regulation of type-2 metabotropic glutamate receptors: an epigenetic path to novel treatments. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31(4):153-160. doi: 10.1016/j.tips.2009.12.003.
15. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Кольхалов И.В., Рошина И.Ф., Селезнева Н.Д. Ацетил-L-карнитин (карнитин) в лечении начальных стадий болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;9:16-22.
16. Zanardi R, Smeraldi E. A double-blind, randomized, controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2006;16:281-287. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.10.005.
17. Nasca C, Xenos D, Barone Y, Caruso A, Scaccianoce S, Matrisciano F. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(12):4804-4809. doi: 10.1073/pnas.1216100110.
18. Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. Clinical manual of geriatric psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc (Washington, DC London, England). 2007;17-55.
19. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Depression and the birth and death of brain cells. *Am Sci*. 2000;88:340-345. doi: 10.1511/2000.29.775.
20. Bondy B. Pathophysiology of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2002;4:1:7-20.
21. 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 им. С.С. Корсакова*. 2014;2:6:20-29.

Для заметок

Для заметок

Для заметок
