

В. Ю. Федченко

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В. Ю. Федченко

Оптимізація підходів до терапії депресивних розладів

V. Yu. Fedchenko

Optimization of approaches to the treatment of depressive disorders

В статье изложены материалы, посвященные повышению эффективности терапии депрессивных расстройств на основании изучения ранних биомаркеров ответа на применение антидепрессантов, которые были представлены на 29-м Конгрессе Европейского колледжа нейропсихофармакологии в г. Вене (Австрия) 17—20 сентября 2016 г.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, антидепрессанты, ранние биомаркеры ответа на терапию

У статті викладені матеріали, присвячені підвищенню ефективності терапії депресивних розладів на підставі вивчення ранніх біомаркерів відповіді на застосування антидепресантів, що були представлені на 29-му Конгресі Європейського коледжу нейропсихофармакології в м. Відні (Австрія) 17—20 вересня 2016 р.

Ключові слова: депресивні розлади, антидепресанти, ранні біомаркери відповіді на терапію

The article presents the materials on the increase of efficiency of treatment of depressive disorders based on the study of early biomarkers of response to antidepressants, which were presented at the 29th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology in Vienna (Austria) 17—20 September 2016.

Key words: depressive disorders, antidepressants, early biomarkers of response to therapy

Данный обзор подготовлен по материалам 29-го Конгресса Европейского колледжа нейропсихофармакологии (сентябрь 2016 года, Вена) участниками проекта Восточноевропейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компания «Сервье» специально для психиатрических журналов Зоны 10 ВПА (East European Educational WPA — Servier Academy — “EEE WPA-Servier Academy”).

В последние годы цели лечения депрессии эволюционировали и теперь они выходят за рамки определений «ответ на терапию» и «ремиссия», которые основывались на нивелировании только отдельных симптомов. Сейчас речь идет о полном функциональном восстановлении пациента. Ключевой принцип оказания помощи человеку в состоянии депрессии заключается в подборе такой терапии, которая может обеспечить максимальный положительный эффект с учетом индивидуальных особенностей, потребностей и ожиданий самого пациента. Возникает необходимость оптимизации лечения, что позволило бы улучшить прогноз заболевания [1—8].

Симпозиум «Улучшение результатов лечения антидепрессантами: механизмы, регуляторы и инновационные терапевтические стратегии» позволил по-новому оценить ответ на антидепрессанты и ранние предикторы изменения при терапии депрессивных расстройств на основании клинических и экспериментальных данных, полученных с помощью мультидисциплинарного подхода, включая транскраниальную стимуляцию постоянным током и функциональную нейровизуализацию.

В рамках доклада «Эмоциональная обработка как ранний биомаркер для ответа на лечение антидепрессантами» (С. J. Harmer, Великобритания) в качестве важнейших факторов для прогнозирования ответа на терапию депрессии были рассмотрены такие показатели результатов лечения, как эмоциональный профиль и влияние социальной среды.

Нейрофармакологические механизмы действия антидепрессантов хорошо изучены, однако понимание того, как эти изменения приводят к улучшению настроения, всё ещё остаётся недостаточным. Целью исследования С. J. Harmer et al. (2009) было выяснить, является ли воздействие антидепрессантов на эмоциональную обработку фактором их опосредованных эффектов при депрессии [9].

Были рассмотрены основные опубликованные результаты исследования влияния антидепрессантов на эмоциональную обработку по изменениям двух показателей: поведенческих и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ).

Так, негативное эмоциональное отклонение было достоверно связано с депрессией. Конвергентные результаты свидетельствуют о том, что антидепрессанты модулируют и повышают положительную эмоциональную обработку гораздо раньше, чем влияют на настроение. Эти изменения в эмоциональной обработке связаны с нейронной модуляцией в лимбической и префронтальной системах.

Рассматривается когнитивная нейропсихологическая гипотеза действия антидепрессантов, суть которой заключается в том, что на нейропсихологическом уровне антидепрессанты влияют на ликвидацию негативных аффективных отклонений при депрессии, и что эти воздействия происходят относительно быстро после приёма препарата. Такие изменения в отклонении, вероятно, не доступны для субъективной оценки, но эффекты обработки эмоциональных и социальных стимулов в более позитивном ключе, как ожидается, приведут к постепенному изменению социального подкрепления, поведения и настроения по прошествии времени от получения этих сигналов (рис. 1).

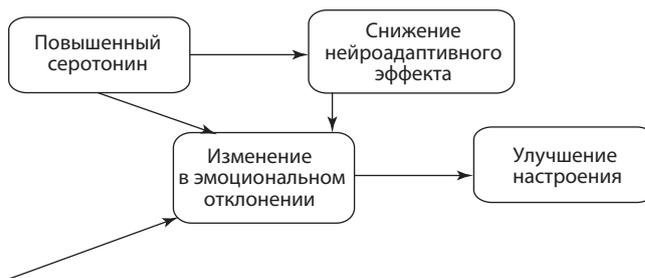


Рис. 1. Отрицательные аффективные отклонения при депрессии

Ета точка зрення передполагає, що критическое время запаздывания в антидепрессивном действии препаратов не является результатом задержки в соответствующих нейрофармакологических механизмах, но сосредоточено между эффектами антидепрессантов на эмоциональную обработку и последующим воздействием на настроение. Другими словами, антидепрессанты не действуют как прямые усилители настроения, а скорее изменяют относительный баланс положительной и отрицательной эмоциональной обработки, обеспечивая платформу для последующей когнитивной и психологической реконсолидации.

Описанный механизм согласуется с когнитивными теориями депрессии, которые подчеркивают роль отрицательных отклонений в обработке информации в её этиологии и развитии, а также важности коррекции таких отклонений в успешном лечении этого расстройства.

Вышеизложенная гипотеза предполагает, что эффекты антидепрессантов на эмоциональную обработку следует рассматривать значительно раньше в процессе терапии, чем предполагалось. Несмотря на присутствие с самого начала лечения, эти эффекты могут возрастать или в последующем медленно редуцироваться.

Доказательством служит проведенное С. J. Harmer et al. (2009) двойное слепое, плацебо-контролируемое, межгрупповое рандомизированное исследование влияния однократного приёма 4-мг дозы ингибитора обратного захвата норадреналина ребоксетина на эмоциональную обработку [10]. В исследование были набраны 33 пациента с депрессией через клиники первичной медицинской помощи и 31 здоровый субъект для группы сравнения.

Исследовали распознавание выражения лица по признакам шести основных эмоций — счастья, удивления, печали, страха, гнева и отвращения, а также эмоциональную память — по воспроизведению увиденных ранее черт личности. Результаты были представлены в двух категориях: «Последствия депрессии» и «Последствия препарата».

Так, по результатам распознавания выражения лица пациенты с депрессией показали снижение восприятия мимики счастья ($F = 4,8$, $DF = 1,31$, $p = 0,036$) и удивления ($F = 4,7$, $DF = 1,31$, $p = 0,037$), по сравнению со здоровыми лицами, при отсутствии различий в распознавании других эмоций. Также не было установлено влияние депрессии на скорость правильных ответов (все значения — $p > 0,1$).

В то же время, приём ребоксетина способствовал распознаванию счастливого выражения лица как у пациентов с депрессией, так и в группе сравнения (основной эффект препарата: $F = 8,0$; $DF = 1,60$; $p = 0,006$). Этот эффект ребоксетина был очевиден при рассмотрении пациентов с депрессией изолированно ($F = 8,4$; $DF = 1,31$; $p = 0,007$), что соответствует ранним эффектам приёма антидепрессанта в этой группе. Не было обнаружено влияния препарата на распознавание других выражений лица или скорость дачи правильных ответов (все значения — $p > 0,16$).

В отношении эмоциональной памяти пациенты с депрессией показали худший ответ по дескрипторам личности в этом задании (основной эффект группы: $F = 5,3$; $DF = 5,29$; $p = 0,029$), что было особенно заметно для ответов по положительным пунктам (положительный отзыв: $t = 2,7$; $DF = 29$; $p = 0,01$; отрицательный отзыв: $t = 0,9$; $DF = 29$; $p = 0,4$).

Ребоксетин показал улучшение памяти по положительным пунктам, однако это было заметно только в группе пациентов с депрессией (для пациентов с депрессией: $F = 4,6$, $DF = 1,30$, $p = 0,03$; для лиц группы сравнения: $F = 1,3$, $DF = 1,28$, $p = 0,3$).

Таким образом, приём антидепрессанта модулирует эмоциональную обработку у пациентов с депрессией на очень ранних стадиях терапии, прежде чем происходит изменения в настроении и симптоматике. Этот эффект может смягчить отрицательные отклонения в обработке информации, которые характеризуют аффективные расстройства.

У здоровых добровольцев воздействие антидепрессантов увеличивает распознавание положительных эмоций и уменьшает распознавание негативных эмоций. Было высказано предположение, что данный механизм может лежать в основе терапевтических эффектов антидепрессантов, но на сегодняшний день эта версия продолжает разрабатываться в клинических популяциях [11].

Так, в исследовании R. Tranter et al. (2009) распознавание эмоций на лице было оценено в исходном состоянии ($N = 108$), а также после 2-х ($N = 59$) и 6-ти недель ($N = 69$) терапии у пациентов с депрессией, которые были рандомизированы для лечения циталопрамом (СИОЗС) либо ребоксетином (СИОЗН) в открытом исследовании. Изменения в эмоциональной обработке сравнивали с клиническим исходом после 6-ти недель лечения.

Значительное увеличение точности распознавания отвращения, счастья и удивления произошло на 2-й неделе терапии обоими антидепрессантами и в дальнейшем не изменилось в течение 6-ти недель. Наблюдалась значимая корреляция между повышением точности распознавания счастливых лиц в течение первых двух недель лечения и клинического улучшения после шести недель лечения. Полученные данные дают основание предполагать, что ранние изменения в эмоциональной обработке могут лежать в основе клинического ответа на антидепрессанты.

Таким образом, у пациентов, страдающих депрессией, воздействие антидепрессантов улучшает распознавание положительных эмоций. Это явление, которое происходит в начале курса терапии, было предложено рассматривать в качестве первой ступени для последующих терапевтических эффектов антидепрессантов.

P. R. Shiroma (2014) проведено 8-недельное открытое исследование применения циталопрама в лечении пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством без психотических проявлений. Основным предиктором ответа и ремиссии было изменение распознавания эмоций между исходным уровнем и 7-м днём терапии. Ковариаты включали исполнительные функции, базовый уровень тревожности, медицинскую коморбидность, уровень субъективного стресса, сывороточный уровень циталопрама и уровень социальной поддержки [12].

Для окончательного анализа были отобраны 27 пациентов. В целом, точность распознавания эмоций значительно улучшилась между исходным (75 %) и 7-м днём (83 %) ($\chi^2 = 34,50$; $DF = 1$; $p < 0,001$). Изменения в обработке эмоций были несущественно значимыми при прогнозировании ответа на антидепрессант на 56 день терапии. Многомерный анализ показал, что обработка эмоций является значимым предиктором ответа и ремиссии, когда сочетается с осознаваемым уровнем социальной поддержки (рис. 2).

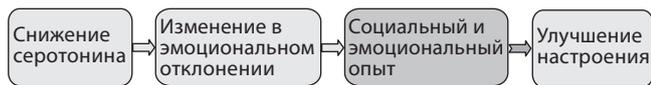


Рис. 2. Модель для прогнозирования: роль социальной среды

Таким образом, на основании изложенного выше были сделаны следующие выводы.

Антидепрессанты влияют на обработку эмоциональной информации у пациентов с депрессией.

Этот эффект проявляется независимо от изменений в настроении.

Изменения в эмоциональном отклонении прогнозируют последующие клинические изменения симптоматики (во взаимодействии с социальной средой).

На сегодняшний день важны исследования нейробиологических нарушений, которые лежат в основе отклонений в эмоциональной обработке у больных депрессией [13]. Рассматриваются две нейронные системы: 1) вентральная система, включая миндалину, островок, вентральный стриатум, вентральную переднюю поясную извилину и префронтальную кору головного мозга — для идентификации эмоциональной значимости стимула, продуцирования аффективных состояний, а также автоматической регуляции эмоциональных реакций; 2) дорзальная система, включая гиппокамп, дорзальную переднюю поясную извилину и префронтальную кору — для регуляции аффективных состояний и последующего поведения.

В каждом из психических расстройств, в частности депрессивных, характер аномалий (структурных и функциональных нарушений этих нейронных систем) может быть связан с определенными симптомами, включая эмоциональное уплощение, ангедонию и снижение настроения при депрессиях.

Исследования А. R. Brunoni (2013) транскраниальной стимуляции постоянным током (тСПТ) при большом депрессивном расстройстве показали положительные, но смешанные результаты. Целью была оценка объединённых безопасности и эффективности тСПТ в сравнении с обычной медикаментозной терапией (сертралин гидрохлорид, 50 мг/сут). В исследовании принимали участие 120 пациентов с умеренным и тяжёлым униполярным большим депрессивным расстройством (БДР) без психотических проявлений, не принимавших антидепрессанты. Основным критерием эффективности было изменение количества баллов по шкале оценки депрессии Монтгомери — Асберга (MADRS) через 6 недель (конечная точка) [14].

В основной конечной точке наблюдалась значительная разница в баллах по MADRS при сравнении комбинированной терапии (сертралин / активная тСПТ) с терапией только сертралином (средняя разница — 8,5 балла; 95 % ДИ — от 2,96 до 14,03; $P = 0,002$), только тСПТ (средняя разница — 5,9 балла; 95 % ДИ — от 0,36 до 11,43; $P = 0,03$) и плацебо / фальшивая тСПТ (средняя разница — 11,5 балла; 95 % ДИ — от 6,03 до 17,10; $P < 0,001$). Эффективности отдельно тСПТ и сертралина были сопоставимы (средняя разница — 2,6 балла, 95 % ДИ — от 2,90 до 8,13; $P = 0,35$).

При БДР сочетание лечения тСПТ и сертралином повышает эффективность каждого метода терапии, в то время как эффективность и безопасность тСПТ и сертралина не различались.

Трудности в лечении расстройств настроения породили клинический интерес к альтернативным методам

терапии, таким как тСПТ дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК). Ранние эффекты фармакотерапии связаны с изменениями в эмоциональной обработке, которая предшествует дальнейшему терапевтическому воздействию. Такие эффекты были предложены в качестве когнитивных биомаркеров для скрининга новых методов лечения депрессии [15].

Результаты исследования M. Ironside et al. (2016) являются первыми экспериментальными доказательствами того, что модулирование активности в ДЛПФК снижает бдительность к угрожающим стимулам. Такое существенное снижение восприимчивости к страху аналогично тому, которое наблюдалось при анксиолитической терапии в той же когнитивной парадигме. Тот факт, что тСПТ ДЛПФК остро изменяет обработку угрожающей информации, предполагает потенциальный когнитивный механизм, который может гарантировать терапевтические эффекты в клинических популяциях.

В настоящее время на рынке существует большое количество антидепрессантов, восприимчивость к которым отличается у разных пациентов. Как правило, проходит от 4 до 6 недель терапии, прежде чем пациенты с депрессией начинают чувствовать себя лучше, и многие не будут реагировать на первоначально назначенный препарат. Это означает, что часто поиск эффективного лечения для пациента занимает месяцы.

Возникла необходимость разработки новых методов, направленных на поиск антидепрессантов, которые могли бы работать быстрее, индивидуально для каждого пациента. В качестве такого метода предложено PReDicT (Predicting Response to Depression Treatment) исследование [16].

Метод основан на теории о том, что люди, страдающие депрессией, обращают больше внимания на негативную информацию (например, страшные или грустные лица), но это отрицательное отклонение исчезает, как только они начинают прием антидепрессанта. Важно отметить, что этот сдвиг происходит в течение недели, задолго до того, как другие проявления депрессии начинают уменьшаться.

Исследование предполагает набор пациентов с депрессией из пяти европейских стран, включая Великобританию. Пациентам, принимающим антидепрессанты, будет предоставлен P1vital® PReDicT тест, в котором они должны распознать выражение лица, быстро появляющееся на экране компьютера. Тест поставляется через Интернет, и был разработан на основе работы профессора С. J. Harmer компанией P1vital Products Ltd.

Участие в исследовании позволит оценить, изменяет ли приём препарата восприятие окружающего. При этом, если не наблюдается никаких изменений в течение недели, пациенты будут переведены на другой препарат. Команда исследователей планирует отслеживать большее количество пациентов, которые использовали P1vital®, чтобы выяснить, будет ли лечение индивидуально подобранными антидепрессантами после 6—8 недель терапии более эффективным по сравнению с обычной схемой.

Обобщая вышеизложенные материалы, необходимо отметить, что сосредоточение внимания на психологических эффектах лекарственной терапии может помочь понять, как эти препараты работают и почему эффекты иногда отсрочены или проявляются в неполной мере.

Большая депрессия представляет собой огромную личностную, медицинскую, общественную и экономическую проблему. Хотя имеющиеся методы лечения

признаны ефективними, значительной части пациентов не удается достичь ремиссии или даже отреагировать на терапевтическое вмешательство, при этом вероятность обострений очень высока. Таким образом, более глубокое понимание ответа на применение антидепрессанта имеет первостепенное значение, что приведёт к развитию более эффективных инновационных терапевтических стратегий в соответствии с различиями в патофизиологии для персонализации лечения.

Список литературы

1. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline / [Demyttenaere K., Corruble E., Hale A., et al.] // *CNS Spectr.* 2013; 18(3): 163—170.
2. Kasper S., Hajak G. The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 23(8): 814—821.
3. Ketamine: stimulating antidepressant treatment? / [Malhi G. S., Byrow Y., Cassidy F., et al.] // *Br J Psych Open.* 2016. 2, e5-e9. DOI: 10.1192/bjpo.bp.116.002923.
4. Stahl S. M. Classifying psychotropic drugs by mode of action and not by target disorder // *CNS Spectr.* 2013; 18(3): 113—117.
5. Serotonergic drugs for depression and beyond / [Stahl S. M., Lee-Zimmerman C., Cartwright S., Morrissette D. A.] // *Curr Drug Targets.* 2013; 14(5): 578—585.
6. Kasper S., Hajak G. The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 23(8): 814—821.
7. Stein D. J., Picarel-Blanchot F., Kennedy S. H. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms in major depression // *Hum Psychopharmacol.* 2013; 28(2): 151—159.
8. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies / [Taylor D., Sparshatt A., Varma S., Olofinjana O.] // *BMJ.* 2014; 348. DOI: 10.1136/bmg.g1888.
9. Harmer C. J., Goodwin G. M., Cowen P. J. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry.* 2009; 195(2): 102—108.

10. Effect of Acute Antidepressant Administration on Negative Affective Bias in Depressed Patients / [Harmer C. J., O'Sullivan U., Favaron E. et al.] // *Am J Psychiatry.* 2009; 166(10): 1178—1184. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09020149.

11. The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients / [Tranter R., Bell D., Gutting P., et al.] // *J Affect Disord.* 2009; 118(1—3):87—93. DOI: 10.1016/j.jad.2009.01.028. Epub 2009 Feb 27.

12. Emotion recognition processing as early predictor of response to 8-week citalopram treatment in late-life depression / [Shiroma P. R., Thuras P., Johns B., Lim K. O.] // *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014; 29(11):1132—1139.

13. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders / [Phillips M. L., Drevets W. C., Rauch S. L., Lane R.] // *Biol Psychiatry.* 2003; 54(5): 515—528.

14. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial / [Brunoni A. R., Valiengo L., Baccaro A. et al.] // *JAMA Psychiatry.* 2013; 70(4): 383—391.

15. Frontal Cortex Stimulation Reduces Vigilance to Threat: Implications for the Treatment of Depression and Anxiety / [Ironsides M., O'Shea J., Cowen P. J., Harmer C. J.] // *Biol Psychiatry.* 2016; 15; 79(10): 823—830.

16. Oxford study aims to find anti-depressants that work faster for patients : <http://www.ox.ac.uk/news/2016-05-20-oxford-study-aims-find-anti-depressants-work-faster-patients>

Надійшла до редакції 19.04.2017 р.

ФЕДЧЕНКО **Викторія Юрьевна**, кандидат медичинських наук, старший науковий співробітник відділу невротів та пограничних станів Господарственного учреждения «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичинських наук України», г. Харків, Україна; e-mail: vfedchenko83@ukr.net

FEDCHENKO **Viktoriya**, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Neuroses and Borderline Conditions of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: vfedchenko83@ukr.net