

РОЛЬ НЕЙРОБІОЛОГІЧНОЇ АУГМЕНТАЦІЇ В ЛІКУВАННІ ТЕРАПЕВТИЧНО РЕЗИСТЕНТНИХ ДЕПРЕСІЙ

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

² КЗ ЛОР «Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня»

Спираючись на біопсихосоціальну модель розвитку терапевтично резистентних депресій, було проаналізовано показники хронічного оксидативного стресу у пацієнтів з цією патологією. Результати роботи засвідчили порушення рівноваги анти- та прооксидантної систем у бік підвищення активності останньої. Запропонована комплексна схема (комбінація антидепресантів та цитиколіну) в лікуванні терапевтично резистентних депресій сприяла швидшій стійкій редукції психопатологічної симптоматики, істотно зменшувала вираженість оксидативного стресу, відчутно покращувала якість життя пацієнтів.

Ключові слова: терапевтично резистентні депресії, перекисне окислення ліпідів, лікування.

За статистикою ВООЗ, на депресію страждають понад 300 млн людей, що становить 4,4% населення у світовому масштабі [1]. Депресивні розлади поширені у всіх країнах. В Україні понад 6% людей потерпають від депресії [2]. Досягнення сучасної медичної науки в питаннях етіології та патогенезу депресивних розладів дають змогу відзначити суттєвий поступ. Однак залишається не вирішеним ряд значних проблем, однією з яких є терапевтично резистентні депресії (ТРД), які становлять від 30 до 60% від усіх депресивних розладів [3]. Згідно з консенсусною концепцією дефініція ТРД полягає в тому, що депресивний стан розцінюється як резистентний у випадку, коли при лікуванні впродовж двох послідовних курсів (по 3–4 тиж) адекватної монотерапії фармакологічно відмінними препаратами відзначається відсутність або недостатність клінічної ефективності (редукція симптоматики за шкалою Гамільтона становить менше 50%) [4, 5]. Погляд на вирішення проблеми резистентності депресивних розладів до лікування лежить в основному у площині розуміння біологічних та психосоціальних механізмів формування й перебігу цієї нозології. У контексті обґрунтування сучасного стану проблеми ТРД картина не буде цілісною без урахування біологічних характеристик резистентних до призначеного лікування депресій. Із позицій загальної фізіології резистентність є фундаментальною біологічною характеристикою живого організму, ступенем його стійкості до того чи іншого патогенного або умовно-патогенного фактора, іншими словами, це індивідуальна захисна та пристосувальна відповідь біосистеми. Із резистентністю тісно пов'язане поняття

толерантності, яке виявляється індукцією певних ферментів, а також зниженням щільності рецепторів унаслідок введення в організм лікарських засобів [6]. У світлі сучасних поглядів на патогенез ТРД формування фармакорезистентності розглядається як складна, багаторівнева функціональна патологічна система з вираженими порушеннями на всіх її рівнях. Ще до впровадження у клінічну практику сучасних фармакологічних засобів було відомо, що медикаменти, які здатні впливати на центральну нервову систему, змінюють функціональний стан плазматичних мембран. Подальше вивчення фармакологічних та біохімічних ефектів психотропних препаратів дало змогу конкретизувати їх дію на мембрану клітин, зокрема на кінетичні характеристики транспортерів. Зазначені препарати можуть конкурувати з близькими за структурою біогенними амінами за мембранні рецептори білкової природи. Однак необхідно відзначити, що взаємодія медикаментозного засобу з рецепторними структурами не є однозначною, її характер може видозмінюватися у широких межах — від строго специфічної, як у випадку реакції «антиген — антитіло», до майже повної її відсутності [7–9]. Існують також дані, що зміни конформації мембрани, фазового стану її ліпідної компоненти зумовлені накопиченням препаратів у ліпопротеїновому бішарі. Великі концентрації препаратів можуть призвести до руйнування мембран внаслідок емульгування останніх [10–12]. Чутливість тканин до пероксидації є функцією балансу між пероксидантними та антиоксидантними захисними системами. У дослідженнях метаболічних процесів при афективних розладах

депресивного реєстру встановлено активацію перекисного окислення ліпідів та пригнічення процесів енергетичного обміну й активності антиокисного захисту, порушується також гомеостаз електролітного, зокрема кальцієвого обміну [13]. Усе це в кінцевому результаті виявляється в глибокій деструкції клітинних структур і зменшенні резистентності еритроцитарних, лізосомальних та мітохондріальних мембран. У мітохондріях пошкоджуються як ферменти матриксу, так і компоненти дихального ланцюга. Пошкоджені мембрани втрачають енергетичний потенціал, здатність контролювати іонні потоки та медіаторні системи, через що виникають патологічні зміни в нейронах, що зрештою є одним із факторів формування резистентних депресивних станів [14–16]. У цьому сенсі перспективним вбачається використання у лікуванні пацієнтів із ТРД препаратів із функцією підтримки балансу про- та антиоксидантних систем. Одним із таких медикаментів є цитиколін натрію (цитиколін) із ліпідергічною активністю, яка реалізується через стабілізацію структури клітинних мембран та покращення їх функції (цілісність, плинність, каркасна та матрична функції). Результатом цього є забезпечення повноцінного функціонування різноманітних рецепторних та транспортних систем клітинних мембран, що має значення при порушенні рівноваги анти- та прооксидантної систем у бік підвищення останньої у пацієнтів із ТРД [17–19].

Метою нашого дослідження було вивчення біологічної складової у розвитку ТРД на моделі дослідження процесів перекисного окислення та розробки методів посилення алгоритму антидепресивної терапії.

На основі принципів належної клінічної практики з урахуванням усіх етичних вимог щодо проведення клінічних досліджень в основну групу (ОГ) дослідження було включено 81 пацієнта (14 (17,3%) чоловіків та 67 (82,7%) жінок) віком від 22 до 47 років (середній вік становив $34,4 \pm 4,7$ року) із діагнозом рекурентний депресивний розлад (F33 за МКХ-10) та ознаками резистентності до лікування (за критеріями відсутності або недостатності ефективності двох послідовних курсів антидепресивної терапії). На етапі проведення біохімічних досліджень нами було сформовано дві контрольні групи (КГ): КГ1 — 30 пацієнтів із діагнозом рекурентний депресивний розлад (F33) із позитивною динамікою у лікуванні депресії (нерезистентні депресії — НРД) та КГ2 — 30 практично здорових осіб без психічної та клінічно значущої соматичної патології.

У ході виконання роботи було використано такі методи: клініко-психопатологічний, патопсихологічний, психометричний, лабораторно-біохімічний,

статистичний. Клініко-психопатологічний метод ґрунтувався на принципах проведення психіатричного обстеження пацієнтів. Під час дослідження було вивчено психічний стан хворих шляхом оцінки їхніх скарг, анамнестичних даних, виокремлення симптомів, синдромів, їх психопатологічну інтерпретацію і співвідношення з класифікаційними характеристиками МКХ-10 [20]. За допомогою шкали Гамільтона (21 пункт (HAM-D21)) [21] було проведено оцінку ТРД за ступенем тяжкості та отримано показники в процесі лікування.

Лабораторно-біохімічний метод використовувався у динаміці з метою вивчення показників перекисного окислення при ТРД. Вільнорадикальні процеси досліджували в осіб усіх груп (ОГ, КГ1, КГ2), використовуючи кров, взяту натще з ліктьової вени. Як антикоагулянт застосовували розчин гепарину. Рівень вільнорадикальних процесів у плазмі крові оцінювали за допомогою методу хемілюмінесценції, індуктором був форболміристататетат. Інтенсивність перекисного окислення ліпідів плазми крові визначали за рівнем генерованого малонового діальдегіду [22]. Здатність крові до дисмутації супероксидного аніон-радикалу (сумарну супероксиддисмутазну активність) оцінювали за ступенем гальмування реакції окислення кверцетину та виражали в умовних одиницях на 1 мл крові [23]. Про активність каталази еритроцитів свідчило зменшення перекису водню за 1 хв (у міжнародних одиницях на 1 мг гемоглобіну). Відновлений та окислений глутатіон в екстракті еритроцитів вивчали за методом В. Чернишова [24]. Визначення рівня глутатіону здійснювали з використанням мікромолярного коефіцієнта глутатіону (0,88) і виражали в мкМ на 1 мл еритроцитарної суміші.

Аналіз клініко-психопатологічної симптоматики ТРД у структурі рекурентного депресивного розладу (ОГ) засвідчив, що домінуючими афектами у хворих є тривожний (22/81 — 27,2%) та апатичний (16/81 — 19,8%). Траплялися також і інші різновиди депресивного синдрому: астеничний (14/81 — 17,3%), меланхолічний (10/81 — 12,3%), obsesивно-депресивний (10/81 — 12,3%), сенесто-іпохондричний (9/81 — 11,1%).

При дослідженні показників вільнорадикальних процесів було встановлено, що у всіх обстежених хворих ОГ та КГ1 спостерігається порушення рівноваги анти- та прооксидантної систем у бік підвищення активності останньої (табл. 1).

У процесі аналізу отриманих даних було встановлено, що рівень малонового діальдегіду (кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів) у пацієнтів із ТРД перевищував норму в 1,9 разу та був більшим в 1,3 разу порівняно з показниками хворих із НРД (КГ1). Інтенсивність

Таблиця 1

Показники оксидативного стресу в обстежених групах

Показники	ОГ, n = 81	КГ1, n = 30	КГ2, n = 30
Хемілюмінесценція спонтанна (n — 42±2)	47,1±0,6*	44,7±0,8*	41,4±0,7
Хемілюмінесценція індукована (n — 145±10)	161,5±3,4**,**	157,1±2,1	144,3±8,2
Малоновий діальдегід (n — 3,9±0,6)	7,3±0,5**,**	4,9±0,6	3,8±0,2
Глутатіон окислений (n — 0,2±0,5)	1,8±0,3*	0,6±0,1	0,5±0,1
Глутатіон відновлений (n — 2,1±3,3)	7,9±0,2**,**	5,2±0,2*	2,9±0,1
Каталаза (n — 4,2±0,3)	3,4±0,2*	3,8±0,1*	4,4±0,1
Сумарна супероксиддисмутазна активність (n — 25000±5000)	9942±202,4**,**	18608,1±372,2*	21424,1±416,4

* p < 0,05 показники ОГ порівняно з КГ1, ** — порівняно з КГ2.

Таблиця 2

Показники оксидативного стресу в обстежених групах на 8-му тижні лікування

Показники	ОГ, n = 81	ГВ1, n = 40	ГВ2, n = 41
Хемілюмінесценція спонтанна (n — 42±2)	47,1±0,6	44,1±0,2*	46,2±0,6
Хемілюмінесценція індукована (n — 145±10)	161,5±3,4	147,3±2,5*	156,1±4,7
Малоновий діальдегід (n — 3,9±0,6)	7,3±0,5	4,3±0,4**,**	6,6±0,1
Глутатіон окислений (n — 0,2±0,5)	1,8±0,3	0,3±0,1*	1,5±0,1
Глутатіон відновлений (n — 2,1±3,3)	7,9±0,2	4,6±0,3**,**	5,9±0,4
Каталаза (n — 4,2±0,3)	3,4±0,2	4,7±0,1*	3,1±0,2
Сумарна супероксиддисмутазна активність (n — 25000±5000)	9942,3±202,4	26281,1±211,5**,**	20162,4±118,3

* p < 0,05 показники в ГВ1 порівняно з ОГ, ** — порівняно з ГВ2.

хемілюмінесценції, яка характеризує вільнорадикальні процеси у крові, в осіб ОГ була значно підвищеною. Поряд із цим у всіх хворих із ТРД встановлено зниження активності ферментів антиоксидантного захисту — супероксиддисмутази та каталази. Співвідношення рівня відновленого глутатіону й окисленого також було зниженим порівняно з таким показником в осіб контрольних груп, що свідчить про глибоке порушення у глутатіоновій системі та є маркером підвищення чутливості тканин організму до пероксидації з наступними порушеннями внутрішньоклітинних та позаклітинних протекторних факторів, які впливають на цілісність та стабільність клітинних мембран.

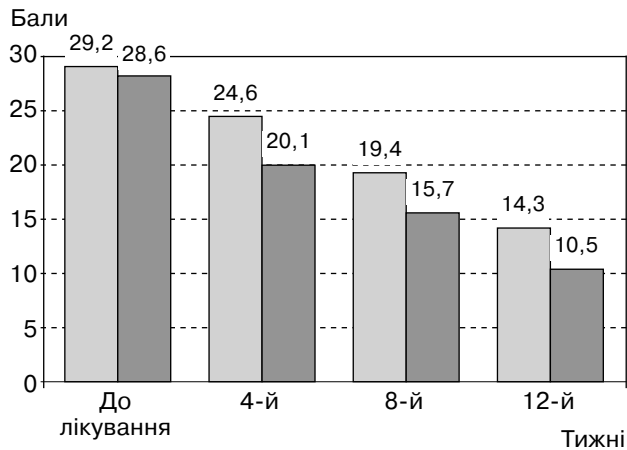
У подальшому для вивчення ефективності цитиколіну методом рандомізації пацієнтів ОГ було поділено на дві групи: втручання 1 (ГВ1) — 40 хворих, яким одночасно із базовою антидепресивною терапією призначали цитиколін у добовій дозі 1000 мг (2 таблетки) протягом 56 дн, та втручання 2 (ГВ2) — 41 пацієнт, який отримував базову антидепресивну терапію. Як остання хворим призначалися комбінації антидепресантів у середніх дозах: пароксетин (40 мг/добу) / венлафаксин (150 мг/добу) / есциталопрам (20 мг/добу) та

міансерин (60 мг/добу) / докsepін (150 мг/добу). Антидепресант вибирався відповідно до характеру депресивного синдрому, дозування здійснювалося індивідуально. У процесі лікування в обох групах відзначався позитивний ефект. Проте у ГВ1 вже від четвертого тижня позитивна динаміка була суттєво вираженою. Зміну показників депресивної симптоматики за HAMD-21 у ході лікування проілюстровано на рисунку.

Виходячи із аналізу показників клінічних проявів депресивного розладу і ступеня його вираженості за шкалою Гамільтона (HAMD-21) на 12-му тижні лікування у пацієнтів ГВ1 відбулось покращення у 63,2% від вихідного стану, у пацієнтів із ГВ2 — у 50,9%.

При дослідженні стану процесів вільнорадикального окислення у пацієнтів із ТРД отримано такі результати (табл. 2).

Отримані нами дані свідчать про те, що хронічний оксидативний стрес впливає на порушення функціональної активності нейронів із виснаженням енергетичних ресурсів, зниженням активності ферментів-антиоксидантів, цитотоксичним ефектом, що є несприятливим фактором, який гальмує процес покращення стану пацієнтів. У цьому сенсі призначення препаратів із мембраностабілізуючою



Динаміка показників депресивної симптоматики у ході лікування за шкалою HAMD-21: □ — ГБ1; ■ — ГБ2

та антиоксидантною дією у комплексній схемі лікування пацієнтів із ТРД є доцільним. Показники оксидативного стресу можуть бути використані як предиктори ефективності лікування зазначеної патології. Таким чином, вивчення особливостей порушень перекисного окислення ліпідів при резистентних депресіях може полегшити розробку патогенетично обґрунтованої терапії та оптимізувати лікувально-діагностичний процес у зазначеного контингенту хворих.

Список літератури

1. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates.— Geneva: World Health Organization; 2017.— 24 с. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.— URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
2. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні (інформаційно-аналітичний огляд за 2001–2010 рр.).— К; Харків, 2011.— 173 с.
3. Al-Harbi K. S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions / K. S. Al-Harbi // Patient Prefer Adherence.— 2012.— Vol. 6.— P. 369–388.
4. Fava M. Diagnosis and definition of Treatment — Resistant Depression / M. Fava // Biol. Psychiat.— 2003.— Vol. 53.— P. 649–659.
5. Souery D. Treatment-resistant depression / D. Souery, G. I. Papakostas, M. H. Trivedi // J. Clin. Psychiatry.— 2006.— Vol. 67 (Suppl. 6).— P. 16–22.
6. Bondy B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment / B. Bondy // Dialogues in Clinical Neuroscience.— 2002.— Vol. 4, № 1.— P. 7–20.
7. Pace T. W. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression / T. W. Pace, F. Hu, A. H. Miller // Brain, behavior, and immunity.—2007.— № 21 (1).— P. 9–19.
8. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists / N. Li, B. Lee, R. J. Liu [et al.] // Science.— 2010.— № 329 (5994).— P. 959–964.
9. Duric V. Depression and treatment response: dynamic interplay of signaling pathways and altered neural processes / V. Duric, R. S. Duman // Cellular and molecular life sciences.— 2013.— № 70 (1).— P. 39–53.
10. Neurobiology of Depression / E. Nestler, M. Barrot, R. J. DiLeone [et al.] // Neuron.— 2002.— № 34.— P. 13–25.
11. Olie J. P. Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression / J. P. Olie, J. P. Macher, J. A. Costa e Silva.— London: Science Press Ltd., 2004.— 75 p.
12. Manji H. K. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorder: implications for the development of novel therapeutics / H. K. Manji, R. S. Duman // Psychopharmacol. Bull.— 2001.— Vol. 35.— P. 5–49.
13. Metabolic syndrome and major depressive disorder: co-occurrence and pathophysiologic overlap / R. S. McIntyre, N. L. Rasgon, D. E. Kemp [et al.] // Current diabetes reports.— 2009.— Vol. 9 (1).— P. 51–59.
14. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder / A. C. Andreazza, L. Shao, J. F. Wang, L. T. Young // Arch. Gen. Psychiatry.— 2010.— Vol. 67 (4).— P. 360–368.
15. Bowling A. C. Bioenergetic and oxidative stress in neurodegenerative diseases / A. C. Bowling, M. F. Beal // Life Sci.— 1995.— № 56 (14).— P. 1151–1171.
16. Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients / J. Hroudová, Z. Fišar, E. Kitzlerová [et al.] // Mitochondrion.— 2013.— Vol. 13 (6).— P. 795–800.
17. Shahin A. Nutrients for Prevention and Treatment of Mental Health Disorders / A. Shahin, P. L. Gerbarg, R. P. Brown // Psychiatric Clinics.— 2013.— Vol. 36 (1).— P. 25–36.
18. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // A. Davalos, J. Alvarez-Sabin, J. Castillo [et al.] // Lancet.— 2012.— № 380.— P. 349–357.
19. Saver J. L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair / J. L. Saver // Rev. Neurol. Dis.— 2008.— № 5.— P. 167–177.
20. Критерії діагностики і психотерапії розладів психіки та поведінки; під ред. Б. В. Михайлова, С. І. Табачнікова, О. К. Напреєнка, В. В. Домбровської // Новини української психіатрії.— Харків, 2003.— URL: <http://www.psychiatry.ua/books/criteria>

21. *Hamilton M.* A rating scale for depression / *M. Hamilton* // *J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.*— 1960.— Vol. 23.— P. 56–62.
22. *Гаврилов В. Б.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / *В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилов, Л. М. Мажуль* // *Вопр. мед. химии.*— 1987.— Т. 33, № 1.— С. 118–122.
23. *Костюк В. А.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / *В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева* // *Вопр. мед. химии.*— 1990.— Т. 36, № 2.— С. 88–91.
24. Метод определения активности каталазы / *М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев* // *Лабораторное дело.*— 1988.— № 1.— С. 16–19.

РОЛЬ НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ АУГМЕНТАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ

Л. В. РАХМАН, Р. И. БИЛОБРЫВКА, О. Ю. ПЛЕВАЧУК, Я. В. ШПИЛЕВОЙ, М. О. ОСАДЦЯ

Опираясь на биопсихосоциальную модель развития терапевтически резистентных депрессий, были проанализированы показатели хронического оксидативного стресса у пациентов с этой патологией. Результаты работы показали нарушения равновесия анти- и прооксидантной систем в сторону повышения активности последней. Предложенная комплексная схема (комбинация антидепрессантов и цитиколина) в лечении терапевтически резистентных депрессий способствовала быстрой устойчивой редукции психопатологической симптоматики, существенно уменьшила выраженность оксидативного стресса, ощутимо улучшала качество жизни пациентов.

Ключевые слова: терапевтически резистентные депрессии, перекисное окисление липидов, лечение.

ROLE OF NEUROBIOLOGICAL AUGMENTATION IN THERAPY OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION

L. V. RAKHMAN, R. I. BILOBRYVKA, O. Yu. PLEVACHUK, Ya. V. SHPYLOVYI, M. O. OSADTSIA

Based on a biopsychosocial model of treatment-resistant depression development, we have analyzed here the indices of chronic oxidative stress in patients with this pathology. Our findings showed an imbalance of anti- and prooxidant systems towards an increase in the activity of the latter. The proposed combined protocol (combination of antidepressants and citicoline) in therapy of treatment-resistant depressions contributed to a more rapid, steady reduction of psychopathological symptoms, significantly reduced the severity of oxidative stress, and significantly improved the life quality of patients.

Key words: treatment-resistant depressions, lipid peroxidation, therapy.

Надійшла 07.12.2018