КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ антипсихотиком і антидепресантом за первинного епізоду депресії

Великий депресивний розлад зазвичай супроводжується порушенням когнітивних функцій, що перешкоджає функціональному відновленню пацієнтів. Метою дослідження Y. Wang et al. було порівняти ефективність монотерапії антидепресантом і комбінованої терапії антидепресантом та антипсихотиком для поліпшення показників виконавчих функцій. До вашої уваги представлено огляд статті «Effect of aripiprazole on promoting cognitive function and enhancing clinical efficacy in patients with first-episode depression on escitalopram: a randomized controlled trial» видання *J Affect Disord* (2024 Jan 1; 344: 159–168), яка була присвячена аналізу результатів цього дослідження.

Одне з найпоширеніших психічних захворювань — великий депресивний розлад (ВДР) — зазвичай супроводжується когнітивними й поведінковими змінами різного ступеня. Пацієнти з ВДР мають серйозні когнітивні порушення, зокрема у сферах уваги, пам'яті та виконавчих функцій, до яких належать гальмування, контроль стримування, оперативна пам'ять, плавність мислення, функція міркування та розв'язання проблем. Такі порушення створюють додаткові перешкоди для функціонального відновлення осіб із ВДР та їхньої соціалізації (Bortolato et al., 2016; Fossati et al., 2002). Дані метааналізу результатів досліджень H.R. Snyder et al. (2013), які вивчали домени виконавчих функцій (зокрема, гальмування, гнучкість, оновлення, вербальну оперативну та зорово-просторову оперативну пам'ять, планування та плавність мовлення) у пацієнтів із ВДР, засвідчили, що цей розлад пов'язаний зі значними дисфункціями в багатьох сферах життя. Когнітивні порушення є основною ознакою депресії, тобто неможливо їх розглядати лише як епіфеномен, вторинний щодо симптомів пригніченого настрою (Rock et al., 2013). Власне, когнітивні порушення можуть мати вплив на прогноз ВДР: навіть у період ремісії якість життя цих пацієнтів є нижчою, ніж до епізоду депресії. Тож когнітивну дисфункцію слід розглядати як одну із важливих мішеней лікування цього розладу. Ще один метааналіз результатів клінічних досліджень підтвердив наявність стійкої когнітивної дисфункції у пацієнтів із ВДР за фази ремісії, зокрема у сферах швидкості обробки інформації, візуального розпізнавання, вибіркової та розподіленої уваги, пам'яті (Semkovska et al., 2019).

Сьогодні серед наявних варіантів терапії жоден із них не рекомендовано як «золотий стандарт» лікування когнітивних порушень за ВДР, тож дослідження когнітивного функціонування в осіб із цим розладом лишається актуальними. Нині основні методи лікування ВДР передбачають фармакотерапію антидепресантами, стимуляцію головного мозку (електросудомна терапія та транскраніальна магнітна стимуляція), психотерапію (майндфулнес) і фізичну активність (Prado et al., 2018). Ці варіанти лікування можуть чинити прокогнітивний ефект, що сприяє поліпшенню стану та одужанню пацієнтів із ВДР (Mcintyre et al., 2018). Однак їх ефективність потребує подальшого вивчення та підтвердження.

Якщо лише антидепресантів (у монотерапії або в комбінації) недостатньо для досягнення клінічного ефекту, застосовують аугментацію терапії препаратами інших класів, зокрема атиповими антипсихотиками. Одним із представників цього класу, який нині успішно використовують для лікування пацієнтів із депресією, є арипіпразлол. Частковий агонізм щодо дофамінових D2- і серотонінових 5HT1A-рецепторів та антагонізм щодо 5HT2A-рецепторів зумовлює його високу ефективність у полегшенні як позитивних, так і негативних симптомів у пацієнтів із шизофренією. Препарат чинить менший вплив на метаболічні процеси, ніж традиційні антипсихотичні засоби. Завдяки фармакологічному профілю арипіпразолу як часткового агоніста дофаміну, застосування цього препарату певною мірою допомагає контролювати та знижувати рівень пролактину в сироватці крові пацієнтів (Lee et al., 2013). Як зазначають дослідники, терапія арипіпразолом, ефективніше поліпшує когнітивні функції у пацієнтів із шизофренією порівняно з типовими антипсихотиками. Зокрема, у відкритому дослідженні за участю 169 пацієнтів із шизофренією вивчали ефективність лікування арипіпразолом та оланзапіном для покращення когнітивних функцій. У групі терапії арипіпразолом спостерігалося значне поліпшення вербального навчання, не лише порівняно з вихідним рівнем, а й з учасниками, які приймали оланзапін (Kern et al., 2006). Після заміни типових антипсихотичних засобів на арипіпразол у пацієнтів із шизофренією нормалізувалася гіпоактивація

дорсальної ділянки кори гіпокампа (Schlagenhauf et al., 2010). Зміни рівнів гормонів щитоподібної залози та пролактину можуть бути пов'язані з когнітивними порушеннями в осіб із ВДР та шизофренією. Це підтверджує потенційні мішені для медикаментозної терапії вказаних розладів. Арипіпразол, знижуючи рівень пролактину в сироватці крові, ймовірно, є дієвим засобом для поліпшення когнітивних функцій у цій популяції пацієнтів (Tost et al., 2019).

Для лікування ВДР арипіпразол частіше застосовують у комбінації з антидепресантом як засіб аугментації, а також для посилення ефекту за лікування резистентної до терапії депресії. У дослідженні на тваринній моделі депресії неактивні дози селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) у поєднанні із субактивними дозами арипіпразолу чинили антидепресивні ефекти (Bourin et al., 2009).

Результати іншого дослідження, також із застосуванням тваринної моделі, продемонстрували, що антидепресивна дія есциталопраму може бути підвищена за аугментації арипіпразолом. Такий ефект може бути наслідком їхньої синергічної дії на тонічну активацію рецепторів 5-HT1A у гіпокампі (Ebrahimzadeh et al., 2019). Застосування цієї комбінації також сприяло зменшенню часу відстрочення психомоторних реакцій (Hudson et al., 2017). Отримані результати досліджень підтвердили, що комбінації антидепресантів (зокрема СІЗЗС, СІЗЗСН) з арипіпразолом притаманна синергічна клінічна ефективність лікування ВДР, особливо, коли пацієнт не відповідає (або частково відповідає) на терапію антидепресантами (Berman et al., 2009; Cipriani and Barbui, 2008; Mohamed et al., 2017; Pae et al., 2010; Simon et al., 2005).

Арипіпразол рекомендовано як один із додаткових препаратів першої лінії за недостатньої або часткової відповіді на антидепресанти (Bauer et al., 2017; Kennedy et al., 2016; Sakurai et al., 2020). Як зазначають Y. Wang et al., арипіпразол підвищує ефективність лікування завдяки його антидепресивному ефекту, зумовленому безпосереднім впливом на відповідні рецептори, а не через міжлікарську взаємодію, внаслідок якої підвищується рівень антидепресантів у плазмі (Boulton et al., 2010).

Метою дослідження Y. Wang et al. було перевірити, чи може комбінація есциталопраму та арипіпразолу поліпшити когнітивні функції пацієнтів із первинним епізодом ВДР. Така терапія, за даними дослідження, може не лише ефективніше зменшувати прояви афективних симптомів, а й сприяти відновленню психосоціального функціонування пацієнтів із ВДР.

Матеріали та методи дослідження

Учасники

Дослідження виконували за участю стаціонарних та амбулаторних пацієнтів Шаньдунського центру психічного здоров'я (Китай) протягом січня–грудня 2020 року. Критерії включення до дослідження: 1) діагноз ВДР згідно з критеріями Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів п'ятого перегляду (DSM-5); 2) первинний епізод ВДР; 3) попередньо пацієнти не приймали лікування; 4) вік 18–45 років; 5) показник за 17-пунктовою шкалою Гамільтона для оцінювання депресії (HAMD-17) ≥ 17 балів, за опитувальником щодо розладів настрою (MDQ) < 7 балів; 6) освітній рівень (середня або вища освіта); 7) розуміння змісту дослідження та надання пацієнтом письмової інформованої згоди.

Критерії виключення: 1) органічні ураження головного мозку в анамнезі; 2) тяжкі та декомпенсовані соматичні захворювання, що можуть мати вплив на результати дослідження; 3) наявність психотичних симптомів чи супутніх психічних розладів; 4) високий ризик самогубства або самоушкодження; 5) підтверджена алергічна реакція на компоненти препаратів; 6) випадки біполярного афективного розладу (БАР) у сімейному анамнезі; 7) вагітність або грудне вигодовування; 8) плани щодо застосування модифікованої електросудомної терапії в період лікування.

Інтервенції

Учасників було рандомізовано до двох груп: досліджувана та контрольна. Пацієнти першої групи отримували есциталопрам в початковій дозі 10 мг/добу (скориговану до максимальної дози 20 мг/добу протягом 2 тижнів на підставі клінічної відповіді та переносимості препарату) у комбінації з арипіпразолом (5 мг/добу). Контрольна група учасників отримувала есциталопрам у початковій дозі 10 мг/добу з подальшим коригуванням дози, як і у досліджуваній групі. В обох групах було заборонено приймати інші антидепресанти або антипсихотичні препарати. Задля корекції тривоги, запобігання виникненню екстрапірамідної симптоматики або забезпечення здорового сну можна було приймати бензодіазепіни, протипаркінсонічні препарати та золпідем після оцінювання відповідного стану лікарем. Допускалися підтримувальні психотерапевтичні втручання, але комбінування із системною психотерапією було заборонено. Якщо пацієнти приймали антихолінергічні або седативні препарати, їх слід було одноразово відмінити безпосередньо перед оцінюванням когнітивних функцій.

Інструменти оцінювання

Загальний період спостереження становив вісім тижнів. Оцінювання стану виконували на початку, наприкінці 4 і 8-го тижнів лікування відповідно. Тяжкість симптомів визначали за допомогою шкали HAMD-17 і шкали оцінювання тривоги Гамільтона (HAMA). Анкету опитувальника MDQ учасники заповнювали під час скринінгу.

Когнітивні функції оцінювали, використовуючи: інтегративну батарею скринінгу когнітивних порушень у пацієнтів із депресією THINC-it (містить п'ять різних елементів визначення когнітивних функцій), Вісконсинський тест сортування карток (WCST) і тест для оцінювання безперервної продуктивності (CPT). THINC-it встановлювали на планшетах і комп'ютерах, що було зручно для використання і допомагало учасникам самостійно проходити тестування після інструктажу. Це сприяло оцінюванню як об'єктивних (тест на заміну цифрових символів [DSST]; завдання «Час реакції вибору» (CRT); тест на послідовні з'єднання, частина B [TMT-B]; тест на запам'ятовування послідовності стимулів [N-BACK]), так і суб'єктивних когнітивних функцій (опитувальник для оцінювання суб'єктивного дефіциту за депресії [PDQ-5-D]) (Ragguett et al., 2016). Тест WCST використовували для оцінювання виконавчих функцій (Nyhus and Barcelo, 2009).

Автори відібрали та проаналізували загальну кількість відповідей (TR), кількість успішно завершених категорій (CC), загальну кількість правильних відповідей (RC), загальну кількість помилок (RE), кількість спроб до заповнення першої категорії (TCFC), персеверативні відповіді (PR), персеверативні помилки (PE), кількість нових помилок, що не повторюються (nPE) і відсоток концептуальних відповідей (PCLR). Оцінили показники пропущених відповідей (LR), помилкових відповідей (FR) і середній час реакції (MRT) відповідно до трьох різних рівнів тесту (дво-, три- і чотиризначні числа). За допомогою CRT визначали увагу та виконавчі функції, DSST — виконавчі функції, швидкість обробки інформації, увагу та її концентрацію. У пацієнтів із депресією виконавчі функції оцінювали за допомогою тесту TMT-B. Дефіцит у різних сферах пам'яті, виконавчі функції та концентрацію уваги визначали завдяки тесту N-BACK. Суб'єктивний показник PDQ-5-D уможливив оцінити увагу та її концентрацію, планування, організацію та пам'ять (ретроспективну та проспективну) (Ragguett et al., 2016). Для визначення небажаних явищ застосовували шкалу екстрапірамідних побічних реакцій (RSESE).

Статистичний аналіз

Усі отримані дані аналізували за допомогою програмного забезпечення SPSS26.0. Групові відмінності в неперервних даних розраховували за критерієм Манна–Уїтні. Для аналізу повторних вимірювань дані обробляли за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA), щоб дослідити групові відмінності за шкалами HAMD-17, HAMA та деякими елементами інструментів оцінювання когнітивних функцій у різних часових проміжках. Відмінності між групами на момент часу визначали за узагальненим рівнянням, значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

Результати дослідження

Демографічні та клінічні характеристики

Дослідження налічувало 70 пацієнтів із первинним епізодом уніполярного депресивного розладу, яких розподілили до досліджуваної ($n = 35$) та контрольної груп ($n = 35$) відповідно. Шість пацієнтів не завершили 8-тижневе дослідження (із чотирма учасниками було втрачено контакт під час спостереження; один повідомив, що приймав інші ліки; один відкликав інформовану згоду з огляду на конфіденційність). Рівень вибуття становив 8,57 % (двоє з досліджуваної та четверо з контрольної груп), що свідчить про відсутність суттєвої різниці щодо рівня відсіву між двома групами. Завершили дослідження 64 пацієнти (33 із досліджуваної і 31 із контрольної групи). Не виявлено також різниці відповідно до статі, віку, поточного сімейного стану, років навчання, показників за HAMD-17 і HAMA та дозування есциталопраму ($p > 0,05$). Ці характеристики, за даними оцінювання демографічних і соціальних чинників, у двох групах не мали суттєвих відмінностей, що уможливило зрівняти їхній вплив на досліджувані клініко-параклінічні ознаки.

Симптоми депресії та тривоги

Середні показники за HAMD-17 і HAMA з плином часу знижувалися як у контрольній, так і в досліджуваній групах. Дані дисперсійного аналізу (ANOVA) підтвердили значний вплив часових проміжків на показники за HAMD-17 ($p < 0,001$) і HAMA ($p < 0,001$). Як монотерапія есциталопрамом, так і комбінована терапія есциталопрамом і арипіпразолом можуть сприяти значущому зниженню тяжкості симптомів депресії та тривоги.

Когнітивні функції

Інтегрована батарея для скринінгу когнітивних порушень у пацієнтів із ВДР (THINC-it)

За даними завдання «Час реакції вибору» (CRT), тесту заміни цифрових символів (DSST), тесту щодо послідовності зв'язків, частина B (TMT-B), тесту для визначення дефіциту в сферах пам'яті, оцінювання виконавчих функцій і концентрації уваги (N-BACK), анкети опитувальника PDQ-5-D, середні бали із часом зростали як у досліджуваній, так і в контрольній групах. Результати аналізу повторних вимірювань засвідчили значний вплив часових проміжків на дані цих тестів (для всіх $p < 0,001$). Так, для тесту N-BACK продемонстровано значущий вплив часових проміжків ($p < 0,001$), але не виявлено суттєвого впливу взаємодії «Група × час» ($p = 0,199$).

Вісконсинський тест сортування карток (WCST)

Застосування узагальненого рівняння для оцінювання показника «Загальна кількість відповідей» засвідчило значущий вплив часових проміжків ($p = 0,014$) і взаємодії «Група × час» ($p = 0,033$), тобто зміни показника для контрольної та досліджуваної груп суттєво різнилися з плином часу. Хоча, за даними подальшого аналізу, для обох груп цей показник значуще не змінювався на 4 і 8-му тижнях порівняно з попередніми значеннями на вихідному рівні і 4-му тижні відповідно. Лише для досліджуваної групи спостерігалося суттєве зниження показника наприкінці 8-го тижня порівняно з вихідним рівнем. Відмінності між двома групами протягом усіх трьох періодів часу не були значущими. Застосування узагальненого рівняння для оцінювання показника «Кількість успішно завершених категорій» для обох груп підтвердило значуще зниження показників наприкінці 4 і 8-го тижнів порівняно з вихідним рівнем і 4-м тижнем відповідно ($p < 0,001$ для всіх порівнянь), але суттєвого впливу взаємодії «Група × час» не було ($p = 0,606$). За статистичного аналізу варіантів щодо «Загальна кількість категорій, які не вдалося завершити», не виявлено значного впливу часу ($p = 0,320$). Показник «Персеверативні помилки» для контрольної групи знизився на 8-му тижні порівняно з таким на 4-му тижні, тоді як наприкінці 4-го тижня він суттєво не відрізнявся від показника на вихідному рівні.

Тест для оцінювання безперервної продуктивності (CPT)

Двозначні числа. Узагальнене рівняння оцінки показника пропущених відповідей продемонструвало значущий вплив часу ($p < 0,001$), але не виявлено суттєвого впливу взаємодії «Група × час» ($p = 0,106$). Для показника «Помилкові відповіді» не встановлено суттєвого впливу часу ($p = 0,083$), а також взаємодії «Група × час» ($p = 0,077$). Повторні аналізи варіантів ANOVA показника «Середній час реакції» засвідчили значний вплив часу ($p < 0,001$), тоді як взаємодія «Група × час» не мала суттєвого впливу ($p = 0,751$).

Тризначні числа. Узагальнене рівняння оцінки показника пропущених відповідей засвідчило значущий вплив часу ($p < 0,001$) та взаємодії «Група × час» ($p = 0,013$). Частота пропущених відповідей у досліджуваній групі була вищою, ніж у контрольній групі на вихідному рівні

(p = 0,018). Наприкінці 4 і 8-го тижня у досліджуваній групі цей показник значно знизився порівняно з попереднім (вихідний рівень, 4-й тиждень).

Для контрольної групи наприкінці 4-го тижня цей показник значно знизився порівняно з базовим рівнем, тоді як наприкінці 8-го тижня в контрольній групі він не відрізнявся від показника 4-го тижня. Зниження показника пропущених відповідей у досліджуваній групі було більшим, ніж у контрольній групі з плином часу.

Чотиризначні числа. Узагальнене рівняння оцінки показника пропущених відповідей підтвердило значущий вплив часу ($p < 0,001$), а також взаємодії «Група × час» ($p = 0,035$). Цей показник у контрольній групі був вищим, ніж у досліджуваній наприкінці 8-го тижня ($p = 0,025$), хоча відмінностей між двома групами на початку дослідження та на 4-му тижні не виявлено. Суттєво знизився показник пропущених відповідей на 4 і 8-му тижнях у досліджуваній групі порівняно з попередніми значеннями (вихідний рівень, 4-й тиждень), тоді як у контрольній — лише наприкінці 8-го тижня. Зниження показника у досліджуваній групі було більшим, ніж у контрольній. Для показника «Помилкові відповіді» не виявлено суттєвого впливу часу ($p < 0,01$), а також взаємодії «Група × час» ($p = 0,347$). Повторні вимірювання (за методом ANOVA) показника «Середній час реакції» засвідчили значний вплив часу ($p < 0,01$), але не було ефекту взаємодії «Група × час» ($p = 0,796$).

Побічні реакції

Порівнюючи частоту виникнення побічних реакцій під час лікування в двох групах та відповідні дані за RSESE, цей показник статистично не вирізнявся у групах дослідження ($p > 0,05$).

Обговорення

У дослідженні використовували три інструменти когнітивного тестування (THINC-it, WCST і CPT) для оцінювання виконавчих функцій пацієнтів із ВДР, які приймали есциталопрам та комбінацію есциталопраму з арипіпразолом. Результати THINC-it продемонстрували, що підвищувалися показники п'яти тестів (CRT, DSST, TMT, N-BACK і PDQ-5D) як у досліджуваній, так і в контрольній групах. За результатами тесту WCST, загальна кількість відповідей у досліджуваній групі не зменшувалася порівняно з вихідним рівнем до 8-го тижня, але і в контрольній — не зазнала істотних змін упродовж восьми тижнів спостереження. Щодо кількості повторюваних помилок у контрольній групі спостерігалася значуща тенденція до зниження лише наприкінці 8-го тижня, тоді як у досліджуваній — вона була постійною. Результати CPT свідчать, що зниження показника пропущених відповідей у досліджуваній групі було вищим, ніж у контрольній щодо категорії двозначних чисел. Втім, у контрольній групі було вищим, ніж у досліджуваній, наприкінці 8-го тижня щодо категорії чотиризначних чисел. Тенденція до зниження згаданого показника для категорії чотиризначних чисел зберігалася протягом усього періоду спостереження в досліджуваній групі, тоді як у контрольній показник незначно знижувався до 8-го тижня проти вихідного рівня.

Як монотерапія есциталопрамом, так комбінована терапія есциталопрамом та арипіпразолом можуть сприяти значущому покращенню когнітивних функцій, особливо уваги, пам'яті та виконавчих функцій, яке не вирізнялося суттєво між двома варіантами лікування з плином часу. Проте оцінювання результатів тесту WCST продемонструвало, що комбінація есциталопраму з арипіпразолом може сприяти більш раннім і ефективнішим змінам когнітивних функцій. Власне, за результатами тесту CPT можна зробити висновок, що як есциталопрам у монотерапії, так і комбінація есциталопраму з арипіпразолом можуть посилювати концентрацію безперервної уваги в пацієнтів із ВДР.

Цей ефект був відносно виразнішим у разі застосування комбінованої терапії, а покращення когнітивних функцій відбувалося раніше. Обидва варіанти лікування були ефективними для пацієнтів із ВДР, зокрема щодо покращення виконавчої функції, пам'яті, уваги та швидкості обробки інформації. У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, когнітивні функції поліпшувалися раніше, клінічна ефективність також була вищою або принаймні не нижчою, ніж у тих, хто отримував монотерапію есциталопрамом.

Терапія арипіпразолом є ефективнішою щодо покращення когнітивних функцій у пацієнтів із шизофренією порівняно з дією типових антипсихотиків, а механізм цього ефекту може бути пов'язаний зі змінами в дофамінергічній системі. Зокрема, за даними 12-тижневого обсерваційного дослідження, арипіпразол був ефективним для поліпшення вербальної когнітивної функції пацієнтів, що корелювало з редукцією симптомів шизофренії. Це давало змогу пацієнтам самостійно організовувати своє дозвілля та соціальні зв'язки, що мало позитивний вплив на якість їхнього життя (Bervoets et al., 2012).

Результати дослідження, проведеного S. Shin et al. (2018), продемонстрували, що чим вищим є зв'язування арипіпразолу з рецепторами D2/D3 смугастого тіла, тим нижчою є частота помилок у тесті N-BACK і коротшим час, потрібний для відповіді. Це свідчить про взаємозв'язок підвищення залучення рецепторів D2/D3 смугастого тіла з покращенням когнітивних функцій. Тобто арипіпразол може мати потенціал для відновлення порушеної когнітивної функції пацієнтів із шизофренією. Обґрунтуванням цього ефекту може бути той факт, що арипіпразол стимулює префронтальні D-рецептори, а його частковий D2-агонізм посилює активацію, пов'язану з дорсо-латеральною префронтальною корою, що може покращувати процес розпізнавання та пришвидшувати час реакції для виконання завдань оперативною пам'яттю (Shin et al., 2018).

За даними дослідження на тваринній моделі депресії, арипіпразол був ефективним для зменшення ознак поведінкових розладів, пов'язаних із деменцією та депресією. Механізм дії препарату охоплює стимуляцію рецепторів дофаміну D1 у префронтальній корі (рання відповідь) і посилення клітинної проліферації в гіпокампі (пізня відповідь). Цей процес стимулює підвищений рівень фактора росту нервів та опосередковується через активацію передавання сигналів рецепторами D1 (із залученням позаклітинної протеїнкінази і білка, що зв'язується із цАМФ-залежним елементом) (Takahashi et al., 2017).

Хоча СІЗЗС здатні покращувати такі когнітивні функції, як увага, вербальна та зорова пам'ять, у пацієнтів із ВДР, ці препарати можуть погіршувати виконання завдань, пов'язаних з оперативною пам'яттю, (зв'язне

мовлення або впорядкування літер та чисел) (Greer et al., 2015). На відміну від СІЗЗС, арипіпразол може ефективно покращувати вербальне когнітивне функціонування у цій популяції пацієнтів. Комбіноване застосування есциталопраму та арипіпразолу може чинити додатковий позитивний вплив на когнітивні функції пацієнтів із ВДР. За даними дослідження Y. Wang et al., після 8-тижневого систематичного лікування моно- та комбінованою терапією, есциталопрам та арипіпразол виявилися ефективними щодо редукції симптомів депресії та тривоги у пацієнтів із ВДР.

C. Han et al. (2014) провели багатоцентрове дослідження для систематичного порівняння кількох стратегій інтервенцій за депресії, резистентної до лікування, зокрема аугментацію арипіпразолом, комбінацію антидепресантів і переведення на інший антидепресант. Аугментація арипіпразолом забезпечувала більше поліпшення показників, ніж комбінація антидепресантів. Електрофізіологічні дослідження, проведені O. Chernoloz et al. на тваринній моделі, були зосереджені на електрофізіологічних аспектах застосування комбінованої терапії. Як продемонстрували результати, поєднання есциталопраму та арипіпразолу може змінювати інгібіторну дію есциталопраму на активацію моноамінергічних нейронів. Ці дані забезпечили теоретичну основу для встановлення синергічної ефективності арипіпразолу за резистентної до лікування депресії. Агоністичний ефект арипіпразолу щодо рецепторів D2 і 5HT1A може посилювати передавання дофаміну та серотоніну, оскільки швидкість активації дофамінових і серотонінових нейронів не знижується за комбінації СІЗЗС і арипіпразолу. Власне, цей ефект пояснює, чому арипіпразол сприяє лікуванню депресії (Chernoloz et al., 2009).

У проведеному дослідженні різниця щодо клінічної ефективності між двома варіантами лікування для полегшення симптомів депресії та тривоги не була статистично значущою, але цьому є певні пояснення. По-перше, тривалість дослідження була відносно короткою (8 тижнів), що дає підстави вважати відмінності, які могли бути результатом комбінованого застосування препаратів, були неповними. По-друге, щодо фармакологічних ефектів арипіпразол є стабілізатором серотонінової і дофамінової систем, тобто його дія ближча до впливу стабілізаторів настрою, у яких антидепресивний ефект може бути лише епіфеноменом. Синергічну ефективність арипіпразолу при застосуванні з антидепресантами було виявлено переважно у пацієнтів із терапевтично резистентною депресією. Тоді як результати дослідження R. Correa et al. (2010) демонструють, що стан пацієнтів із цим типом депресії може бути згодом оцінено як початкову ознаку БАР. Депресія з наявним в анамнезі БАР деякі експерти вважають чинником високого (92 %) ризику розвитку терапевтично резистентної депресії. У дослідженні Y. Wang et al. під час етапу скринінгу застосовували опитувальник MDQ, щоб додатково виключити пацієнтів із БАР. Ретельний моніторинг та оцінювання виконували за подальшого спостереження, щоб мінімізувати ймовірність включення таких пацієнтів до дослідження. Певною мірою це пояснює, чому ефективність комбінації лікарських засобів не була такою, як очікувалося, тож далі потрібні довгострокові рандомізовані контрольовані дослідження з великими вибірками. Учасники з ВДР із менш виразними симптомами зниження інтересу та зменшення активності мали високу ймовірність досягнення значного ефекту монотерапії есциталопрамом (Uher et al., 2020). І навпаки, якщо такі симптоми є серйознішими, то комбінація з арипіпразолом буде ефективною для посилення дії антидепресанту. По-третє, доза арипіпразолу, яку застосовували в досліджуваній групі, була стандартизовано встановлена на рівні 5 мг/добу, тоді як у сучасних клінічних настанов рекомендовано терапевтичну дозу 5–10 мг/добу (із можливістю збільшення до 15 мг/добу) для додаткової терапії при лікуванні епізодів депресії. Із міркувань безпеки та переносимості у дослідженні використовували низьку дозу, оскільки учасники мали первинний епізод депресії. Результати метааналізу досліджень уперше засвідчили взаємозв'язок доза / ефект для аугментації арипіпразолом за депресії, резистентної до лікування, продемонструвавши, що дія арипіпразолу (2 мг/добу) була суттєво кращою, ніж плацебо, і зростала зі збільшенням дози до 5 мг/добу, тоді як його ефективність не підвищувалася значно зі збільшенням дози в інтервалі до 20 мг/добу (Furukawa et al., 2021).

В умовах клінічної практики лікарі часто використовують високі дози арипіпразолу через його кращу ефективність і безпеку, що призводить до збільшення частоти побічних реакцій. Ефективність різних доз арипіпразолу в комбінації з антидепресантами при лікуванні депресії потребує подальшого вивчення та уточнення діапазону доз. Попри потенційні переваги комбінованої терапії, необхідно дотримуватися поточних рекомендацій щодо лікування пацієнтів із ВДР та принципів дозування. На початковому етапі, якщо немає психотичних симптомів, рекомендовано монотерапію антидепресантом як варіант першої лінії, тоді як подальша оптимізація вибору препарату (комбінування з іншими антидепресантами, антипсихотиками або стабілізаторами настрою) може відбуватися на підставі результатів лікування та вторинних симптомів.

Отримані результати можуть стати основою для подальших досліджень щодо аспектів лікування, зокрема, чи пов'язані когнітивні порушення із чинниками віку, статі, сімейним анамнезом та рівнем освіти. Збільшення розміру вибірки допоможе розширити можливості спостереження та ідентифікувати менш масштабні зміни. Крім того, збільшення часу дасть змогу оцінити довгострокові ефекти двох варіантів лікування, оскільки для їх порівняння необхідні великі вибірки пацієнтів, довготривалі контрольовані плацебо дослідження сліпого дизайну.

Висновки

Підсумовуючи результати дослідження, Y. Wang et al. зазначили, що есциталопрам у поєднанні з арипіпразолом у низькій дозі та монотерапія есциталопрамом були ефективними для покращення когнітивних функцій у пацієнтів із ВДР. Зокрема, поліпшення відбувалося порівняно раніше за комбінованої терапії. Цей підхід був ефективнішим для поліпшення виконавчих функцій, концентрації уваги та інших показників порівняно з монотерапією есциталопрамом. До того ж обидва варіанти лікування сприяли редукції симптомів депресії та тривоги у пацієнтів із ВДР.

Підготувала ***Олеся Орловська***