

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА комбінованої терапії буспіроном та венлафаксином у літніх пацієнтів із депресією й когнітивними порушеннями

Депресія в пізньому віці, часто супроводжувана когнітивним спадом, є значною клінічною проблемою через складну етіологію та різноманітні прояви. Було проведено дослідження, присвячене оцінюванню клінічної ефективності й безпеки комбінованої терапії анксиолітиком буспіроном та антидепресантом венлафаксином у пацієнтів із геріатричною депресією і коморбідними когнітивними порушеннями. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів, розміщених у публікації «Assessing the efficacy and safety of combined buspirone and venlafaxine treatment in late-life depression accompanied by cognitive impairment: a randomized controlled trial» (Gen Hosp Psychiatry, 2024; 91: 1–10).

Геріатрична депресія, поширена серед осіб віком від 60 років, характеризується спектром симптомів, що виходять за межі розладу регуляції настрою та песимістичного мислення і включають тривожність, фізичний дискомфорт, порушення когнітивних функцій (ПКФ) та розлади сну (Steffens, 2024). Складність проблеми геріатричної депресії значною мірою зумовлена комплексним взаємовпливом емоційної та когнітивної сфер, що робить лікування вельми непростим (Wen et al., 2022; Sekhon et al., 2024). ПКФ, особливо порушення пам'яті, уваги та виконавчих функцій, залишаються у 30–50 % літніх осіб навіть після зникнення симптомів депресії, що підтверджує незалежний характер цих когнітивних змін. Хоча ПКФ за депресії загалом менш виразні, ніж за інших розладів, зокрема шизофренії, вони часто залишаються нерозпізнаними й недооціненими, що значно ускладнює діагностику та лікування (Atique-Ur-Rehman, Neill, 2019).

Нині терапія антидепресантами є основою лікування геріатричної депресії, а дані нещодавніх досліджень свідчать, що вона дозволяє поліпшити когнітивні функції та полегшити прояви емоційних порушень, що розширює сферу її застосування (Colwell et al., 2022; Walaszek, 2024). Нефармакологічні підходи, як-от лікувальна фізкультура, терапія з відновлення когнітивних функцій, когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) на основі усвідомленості (майндфулнес), є корисними, але часто обмежуються такими факторами, як індивідуальна мотивація, зовнішні умови та наявність кваліфікованих фахівців. Це підтверджує важливість медикаментозної корекції ПКФ, попри обмежену ефективність таких втручань. Водночас препаратів, здатних істотно поліпшити когнітивні функції у пацієнтів із геріатричною депресією, наразі недостатньо (Bortolato et al., 2016).

Буспірон відомий передусім своїми анксиолітичними ефектами; продемонстровано також його потенціал як допоміжного засобу для лікування депресії, а вплив на когнітивні функції потребує подальшого вивчення. Дослідження показали, що при використанні разом з атипичними антипсихотиками буспірон може поліпшувати когнітивні функції у пацієнтів із шизофренією (Sumiyoshi et al., 2008; Wang et al., 2019); хоча доказів на підтвердження подібної ефективності в літніх осіб із депресією натепер недостатньо.

Метою S. Hu et al. (2024) було визначити ефективність комбінованої терапії буспіроном та венлафаксином у пацієнтів похилого віку із депресією та ПКФ щодо полегшення симптомів розладу настрою та поліпшення когнітивних функцій порівняно з монотерапією венлафаксином, а також оцінити безпеку цього підходу. На думку авторів, дані дослідження допоможуть вдосконалити клінічну практику лікування геріатричної депресії, особливо за наявності супутніх ПКФ.

Матеріали й методи дослідження

Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження проводилося у спеціалізованій психіатричній лікарні з червня 2022 р. по грудень 2023 р. До нього увійшло 170 пацієнтів похилого віку із діагнозом геріатричної депресії, супроводжуваної ПКФ, випадковим чином розподілених на експериментальну ($n = 82$) і контрольну ($n = 88$) групи з порівнянними демографічними характеристиками. З них 118 осіб завершили дослідження (58 в експериментальній групі, 60 у групі контролю). Всі включені пацієнти спочатку протягом трьох тижнів лікувалися у відділенні геріатричної психіатрії, після чого отримували допомогу амбулаторно.

Критерії включення: відповідність критеріям Діагностичного і статистичного посібника із психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) для великого депресивного розладу (ВДР); вік 60–89 років; наявність адекватного зору та слуху для проходження оцінювання; наявність клінічної гострої фази депресії (≥ 17 балів за шкалою Гамільтона для оцінювання депресії [НАМД-17]); наявність ПКФ, підтверджених показниками за монреальською шкалою оцінювання когнітивних функцій (МоСА), скоригованих за рівнем грамотності й освіти: неписьменність ≤ 13 балів; початкова освіта (≤ 6 років навчання) ≤ 19 балів; середня або вища освіта ≤ 24 балів.

Критерії виключення: наявність інших психічних розладів (як-от біполярний афективний, панічний, посттравматичний стресовий розлади; органічні психічні розлади; розлади, пов'язані із вживанням психоактивних речовин); тривала успішна фармако-, фізіо- або психотерапія; алергія на венлафаксин/буспірон; значна медикаментозна взаємодія; участь в інших дослідженнях; тяжкі неконтрольовані соматичні захворювання; високий ризик самогубства. За допомогою короткого міжнародного нейропсихіатричного інтерв'ю (MINI) виключали стани, відмінні від ВДР і генералізованого тривожного розладу. Вилучення з дослідження дозволялося на підставі: запиту пацієнта або його родини; неадекватної відповіді на лікування; тяжких побічних ефектів (ПЕ); значущих подій, що впливали на терапію; отримання інших ефективних методів лікування, що потенційно могли вплинути на результати (інших препаратів, фізіо- або психотерапії).

Пацієнти контрольної групи приймали капсули венлафаксину із пролонгованим вивільненням; початкову дозу 75 мг/добу збільшували до 150 мг на 5-й день і до 225 мг до 10-го дня; такий режим підтримували протягом 12 тижнів. Експериментальна група отримувала лікування венлафаксином за тією ж схемою + таблетки буспірону; початкову дозу 5 мг тричі на добу збільшували до 10 мг із 8-го дня.

Упродовж періоду «вимивання» (тривалістю щонайменше один тиждень) перед початковим оцінюванням стану учасникам дозволялося приймати лише лоразепам для контролю порушень сну та тривожності. Лоразепам був також єдиним психотропним препаратом, дозволеним протягом початкового періоду та періоду спостереження за тяжких проявів тривоги або безсоння (короткочасно, в дозі не більш ніж 1 мг/добу). Додаткові психотерапевтичні втручання не дозволялися. Ефективність терапії визначали за допомогою НАМД-17, МоСА та шкали оцінювання тривоги Гамільтона (НАМА) на початку дослідження, 2, 4, 8 і 12-му тижнях.

Здійснювався систематичний контроль таких ПЕ, як збудження, безсоння, органічні дисфункції, коливання артеріального тиску, шлунково-кишкові проблеми, зміни ваги та відхилення показників електрокардіографії.

Нормальність розподілу даних оцінювали за допомогою тесту Шапіро–Вілка, U-тест Манна–Вітні використовували для аналізу змінних з аномальним розподілом. Для даних із нормальним розподілом проводили незалежні t-тести з метою порівняння неперервних змінних між групами, тоді як категоріальні дані оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат або точного тесту Фішера. Усі статистичні тести виконувалися двобічно із рівнем значущості $\alpha < 0,05$, що забезпечувало суворий контроль помилок I типу та підкріплювало надійність і наукову обґрунтованість результатів.

Результати дослідження

Аналіз даних для ІТТ-популяції

Аналіз даних усіх пацієнтів, яким було призначено втручання (ІТТ-популяції), проводили для оцінювання ефективності лікування в різні моменти часу. Для визначення поздовжніх змін клінічних показників (за НАМД-17 для депресії, за НАМА для тривоги та за МоСА для когнітивних функцій) та їхніх відмінностей між контрольною і експериментальною групами на 2, 4, 8 та 12-му тижнях використовували моделі регресії зі змішаними ефектами. Вони включали фіксовані (лікування, час і взаємовплив лікування й часу) та випадкові ефекти для врахування індивідуальної мінливості вихідних рівнів і траєкторій відповіді.

Було виявлено значущі відмінності у показниках за НАМД-17 між експериментальною та контрольною групами на 4-му і 12-му тижнях. Різниця становила -0,335 ($p = 0,554$) на 2-му тижні, -1,201 ($p = 0,017$) на 4-му тижні, -1,148 ($p = 0,417$) на 8-му тижні та -1,134 ($p = 0,033$) на 12-му тижні. Хоча в експериментальній групі спостерігалася тенденція до зниження показників за НАМА порівняно із групою контролю, не було продемонстровано суттєвих відмінностей у жодній точці часу: на 2, 4, 8 і 12-му тижнях різниця становила -0,335 ($p = 0,554$); -0,674 ($p = 0,236$); -0,806 ($p = 0,157$) і -0,857 ($p = 0,127$) відповідно. Зміна показників за МоСА в експериментальній групі порівняно з контрольною на 12-му тижні свідчила про поліпшення когнітивних функцій. На 2, 4, 8 і 12-му тижнях різниця становила 0,384 ($p = 0,347$); 0,742 ($p = 0,071$); 0,932 ($p = 0,032$) і 1,029 ($p = 0,025$) відповідно.

Аналіз даних для РР-вибірки

На додаток до аналізу ІТТ-популяції, для учасників, які чітко дотримувалися протоколу дослідження без суттєвих відхилень (РР-вибірка), було проведено окремий дисперсійний аналіз із повторними вимірюваннями (Repeated Measures ANOVA). Метою було оцінити специфічні внутрішньогрупові ефекти у кількох часових точках для детального визначення впливу лікування та його динаміки за ідеальних умов дотримання режиму. Спостерігалися значущі внутрішньо- й міжгрупові ефекти, оцінені за НАМД-17 ($p < 0,01$ та $p = 0,023$ відповідно), що свідчило про безпосередній вплив терапії (рис. 1).

РР-аналіз додатково підтвердив переваги лікування щодо когнітивних функцій та тривожності. В експериментальній групі когнітивні функції суттєво поліпшилися, при цьому дисперсійний аналіз із повторними вимірюваннями виявив значущі внутрішньогрупові ($p < 0,01$), міжгрупові ефекти ($p = 0,018$) та ефекти взаємовпливу ($p = 0,010$) (рис. 2). Щодо результатів оцінювання тривожності, РР-аналіз виявив значущі внутрішньогрупові ефекти ($p < 0,01$), хоча міжгрупові ($p = 0,076$) та ефекти взаємовпливу ($p = 0,159$) не були значущими. Водночас в експериментальній групі спостерігалася послідовне зниження показників тривожності в кожній точці оцінювання, причому помітне зниження спостерігалася в певні моменти часу (рис. 3).

Аналіз за субшкалою когнітивних функцій МоСА

Згідно з отриманими результатами, в експериментальній групі спостерігалася послідовне помітне поліпшення зорово-просторових та виконавчих функцій, уваги й відстроченого

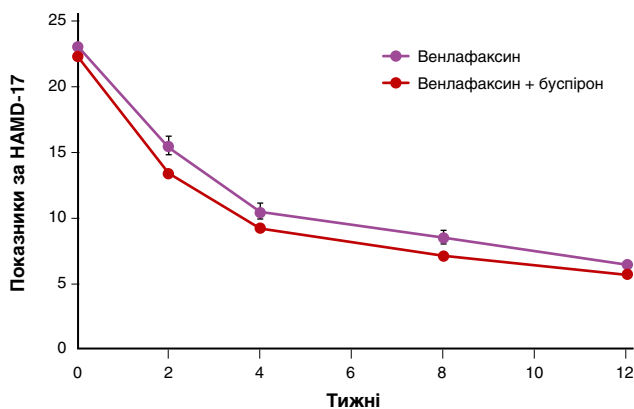


Рисунок 1. Зміна показників за HAMD-17 із часом

Адаптовано за S. Hu et al. Assessing the efficacy and safety of combined buspirone and venlafaxine treatment in late-life depression accompanied by cognitive impairment: a randomized controlled trial // Gen Hosp Psychiatry, 2024; 91: 1–10

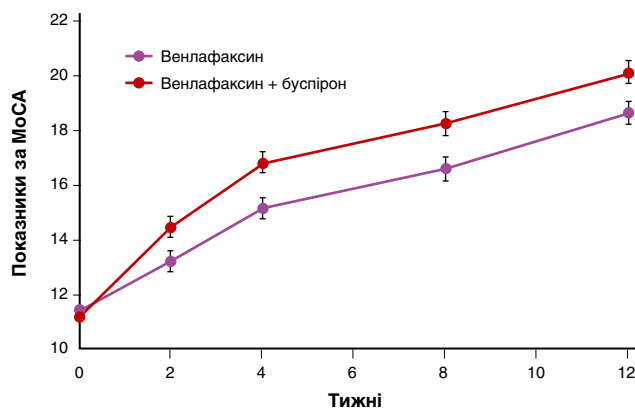


Рисунок 2. Зміна показників за MoCA із часом

Адаптовано за S. Hu et al. Assessing the efficacy and safety of combined buspirone and venlafaxine treatment in late-life depression accompanied by cognitive impairment: a randomized controlled trial // Gen Hosp Psychiatry, 2024; 91: 1–10

відтворення порівняно із контрольною ($p < 0,05$). Зокрема, на 8-му тижні в експериментальній групі спостерігалось значуще поліпшення зорово-просторових/виконавчих функцій ($U = 1365,0$; $p = 0,028$), уваги ($U = 1341,0$; $p = 0,021$) та відстроченого відтворення ($U = 1290,0$; $p = 0,009$) порівняно із контрольною. На 12-му тижні в експериментальній групі збереглися значні переваги щодо зорово-просторових/виконавчих функцій ($U = 1366,5$; $p = 0,034$), уваги ($U = 1353,5$; $p = 0,024$) та відстроченого відтворення ($U = 1337,0$; $p = 0,018$). Для інших доменів когнітивних функцій, як-от називання, мовлення, абстракції та орієнтації, не було показано суттєвих відмінностей між групами в жодній із часових точок.

Оцінювання безпеки

Про ПЕ повідомили 50 % пацієнтів експериментальної та 51,67 % – контрольної групи. Вони найчастіше траплялися на ранніх стадіях лікування, а з часом їхня частота знижувалася. До 12-го тижня кількість зареєстрованих ПЕ становила 28 в експериментальній групі та 32 – у контрольній, при цьому в деяких пацієнтів могло бути кілька ПЕ. Основними (із частотою $> 5\%$ у кожній групі) були сухість у роті, запаморочення та втомлюваність. Під час дослідження не було смертельних випадків або серйозних ПЕ. Двоє пацієнтів експериментальної групи та троє із контрольної припинили участь у дослідженні через помірні ПЕ, причинно-наслідковий зв'язок яких з аналізованими препаратами не було доведено. Усі зареєстровані ПЕ були легкими та контрольованими.

Обговорення

Вплив комбінованого лікування на гериатричну депресію із коморбідними ПКФ

У дослідженні було ретельно оцінено ефективність і безпеку комбінованої терапії буспіроном та венлафаксином у пацієнтів із гериатричною депресією і коморбідними ПКФ. Первинне оцінювання за допомогою ІТТ-аналізу та додатковий РР-аналіз з використанням ANOVA забезпечили чітке розуміння терапевтичних ефектів упродовж 12-тижневого періоду.

ІТТ-аналіз продемонстрував, що комбінована терапія сприяла значущому зменшенню симптомів депресії, оцінюваних за шкалою HAMD-17. Первинний кінцевий

результат (показник на 12-му тижні) для експериментальної групи був значуще нижчим порівняно із контрольною. Суттєве поліпшення також спостерігалось на 4-му тижні, що свідчило про відносно ранній початок терапевтичних ефектів. Ці результати підтверджують, що пацієнти з симптомами тяжкої депресії можуть отримати користь від аугментації терапії буспіроном, який також прискорює відповідь на антидепресанти за резистентних до лікування випадків (Appelberg et al., 2001).

РР-аналіз дозволив детально оцінити вплив лікування з плином часу, продемонструвавши значущий внутрішньогруповий та помітний міжгруповий ефекти. Те, що ефект взаємовпливу не досяг статистичної значущості, свідчить, що хоча комбінована терапія стабільно впливала на симптоми депресії, диференційоване поліпшення в експериментальній та контрольній групах суттєво не відрізнялося в різні моменти часу. Ці висновки узгоджуються із результатами ІТТ-аналізу, підтверджуючи, що комбінована терапія ефективна, особливо у фазі невідкладного лікування.

Для симптомів тривоги, оцінюваних за шкалою НАМА, спостерігалася інша картина. ІТТ-аналіз показав, що до кінця 12-тижневого періоду не було статистично значущих відмінностей між групами лікування щодо зниження тривожності. Отже, комбінована терапія може не мати сильного або послідовного впливу на симптоми тривоги у всій досліджуваній популяції. Однак РР-аналіз продемонстрував значуще внутрішньогрупове зменшення проявів тривоги із часом. Для лікування було показано тенденцію до загального ефекту без статистичної значущості. В експериментальній групі спостерігалось послідовніше зниження балів за НАМА порівняно із контрольною, але ефект взаємовпливу не досяг значущості, тобто швидкість зниження тривожності з часом суттєво не відрізнялася між групами. Це свідчить про важливість дотримання режиму лікування для досягнення оптимальних результатів щодо тривожності, оскільки переваги комбінованої терапії були виразнішими у тих, хто пройшов повний курс лікування.

ПКФ, що є критичною проблемою за гериатричної депресії, оцінювали за шкалою MoCA. ІТТ-аналіз виявив значуще поліпшення когнітивних функцій до 12-го тижня, яке розпочалося вже на 8-му тижні. Отже, комбінація буспірону та венлафаксину не тільки полегшувала симптоми депресії, але й сприяла поліпшенню когнітивних функцій, що має

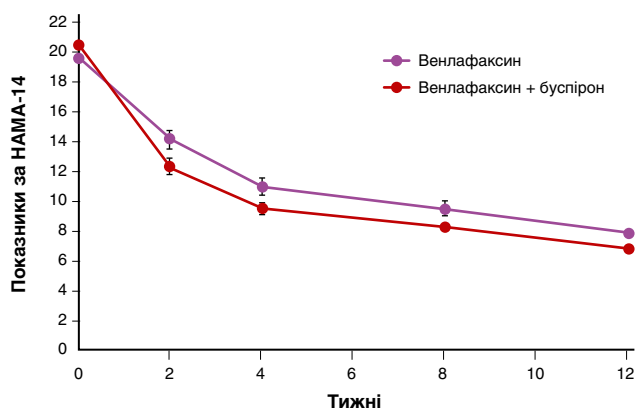


Рисунок 3. Зміна показників за НАМА-14 із часом

Адаптовано за S. Hu et al. Assessing the efficacy and safety of combined buspirone and venlafaxine treatment in late-life depression accompanied by cognitive impairment: a randomized controlled trial // *Gen Hosp Psychiatry*, 2024; 91: 1–10

вирішальне значення для підвищення якості життя літніх пацієнтів. РР-аналіз додатково підкреслив стійкі переваги комбінованої терапії з плином часу. Значущий внутрішньогруповий та міжгруповий ефекти свідчили про те, що в експериментальній групі було досягнуто виразнішого поліпшення когнітивних функцій. Таке поліпшення виявилось не лише стійким, але й дедалі більш диференційованим між групами із часом. Ці результати узгоджуються з отриманими у попередніх дослідженнях, які продемонстрували сприятливий вплив буспірону на когнітивні функції, особливо при використанні в комбінації, зокрема із венлафаксином (Colwell et al., 2022).

Інтеграція даних ІТТ- та РР-аналізів забезпечує нюансоване розуміння ефектів комбінованої терапії. Перші підтверджують широкую застосовність і стійку ефективність лікування у різноманітній популяції пацієнтів, тоді як другі дають глибше розуміння часової динаміки лікування. Їх об'єднання свідчить, що комбінація буспірону та венлафаксину є ефективною для зменшення симптомів депресії та поліпшення когнітивних функцій, із додатковою потенційною перевагою прискореного зменшення симптомів під час фази невідкладного лікування (Ainsworth et al., 2024). Водночас довгострокові переваги цієї комбінації, особливо щодо симптомів тривоги, потребують подальшого дослідження.

Очікування та дизайн дослідження

Раніше було показано, що для початку дії буспірону може знадобитися близько чотирьох тижнів терапії, але у даному дослідженні поліпшення спостерігалось вже на 2-му тижні. Це вказує на можливий синергетичний ефект комбінованої терапії буспіроном і венлафаксином. S. Hu et al. (2024) не включили у дослідження групу плацебо, оскільки мали на меті порівняти ефекти венлафаксину окремо та венлафаксину в поєднанні з буспіроном. З погляду етики автори вважали, що включення групи плацебо позбавить літніх пацієнтів із тяжкою депресією ефективного лікування. Частина дослідження проводилася поза лікарнею, і пацієнтам потрібно було самостійно контролювати терапію, а приймання плацебо ускладнило б процес подальшого спостереження. Однак науковці визнають, що відсутність групи плацебо потенційно могла вплинути на результати.

Безпека, переносимість та фармакологічні аспекти

Учасники обох груп повідомили про легкі та контрольовані ПЕ, що підтверджує безпеку комбінованого лікування. Фармакологічні властивості буспірону, зокрема його роль як часткового агоніста рецепторів 5-HT_{1A} та ширший вплив на нейромедіаторні системи, ймовірно, сприяють ефективному полегшенню симптомів розладів настрою та поліпшенню когнітивних функцій (Colwell et al., 2022). Ці ефекти доповнюються доведеною ефективністю венлафаксину в лікуванні тяжкої депресії.

Буспірон також діє як антагоніст рецепторів, а його метаболіт, 1-(2-піримідил) піперазин, має властивості антагоніста α₂-рецепторів. Цей багатогранний механізм дії зумовлює потенційний ефект буспірону для збільшення вивільнення дофаміну й ацетилхоліну в префронтальній корі й гіпокампі, ключових для когнітивних функцій (уваги, епізодичної та оперативної пам'яті). До того ж буспірон має нейропротекторну дію, посилюючи активність дофаміну в стріатумі та модулюючи вивільнення таких нейромедіаторів, як глутамат та γ-аміномасляна кислота, що відіграють вирішальну роль для когнітивних функцій (Althagafy et al., 2023). Отже, застосування буспірону може бути новою терапевтичною стратегією поліпшення когнітивних функцій у пацієнтів із депресією.

Венлафаксину, інгібітору зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, притаманні переваги щодо полегшення симптомів депресії, зокрема при невідкладному лікуванні тяжких випадків. Порівняно із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, венлафаксин має швидший початок дії та може забезпечити кращу ефективність, особливо у пацієнтів із коморбідною тривожністю та за випадків резистентної до лікування депресії (Saade et al., 2019).

Висновки

Отримані S. Hu et al. (2024) дані свідчать, що комбінована терапія буспіроном і венлафаксином є дієвою в осіб похилого віку із гериатричною депресією та коморбідними когнітивними порушеннями. ІТТ-аналіз підтвердив її широкую застосовність і стійку ефективність у різних групах пацієнтів, тоді як РР-аналіз дозволив детальніше оцінити часову динаміку лікувальних ефектів. Водночас, попри виразне поліпшення, особливо у фазі невідкладного лікування, довгострокові переваги комбінованої терапії, зокрема щодо зменшення тривожності, потребують подальшого вивчення.

Результати дослідження показали, що застосування буспірону як доповнення до венлафаксину не лише посилює відповідь на терапію антидепресантом, але й забезпечує поліпшення когнітивних функцій, що потенційно пропонує подвійну терапевтичну перевагу для цієї вразливої групи населення. На думку авторів, у майбутніх дослідженнях мають бути більш вибіркові, довші періоди спостереження та гнучкі стратегії дозування, що дозволить краще оцінити довгострокову ефективність та безпеку цієї комбінованої терапії. Вивчення основних фармакологічних механізмів за допомогою нейровізуалізації або аналізу біомаркерів допоможе підтвердити синергетичний ефект буспірону й венлафаксину, що сприятиме більш персоналізованим та ефективним підходам до лікування гериатричної депресії.

Підготувала **Наталія Кунко**

> 225 мг на добу

ДОФАМІН
DA

НОРАДРЕНАЛІН
NA

≈ 150 мг на добу

ВЕЛАКСИН®
Венлафаксин XR

СЕРОТОНІН
5-НТ

< 150 мг на добу



Подвійний антидепресивний ефект¹

Пролонгована форма — 1 капсула на добу²

**Ефективніший за СИЗС
у лікуванні депресії³**

1. P.H. Roseboom, N.H. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol12, Suppl 1:20-29 (2000).
2. Інструкція для медичного застосування препарату Велаксин. 3. Bauer M, Tharmanathan P et al, Eur. Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172-85.

Показання. Лікування великих депресивних епізодів; профілактика великих депресивних епізодів; генералізовані тривожні розлади (ГТР); соціальні тривожні розлади. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. Порушення сечовипускання у зв'язку з недостатнім відтоком сечі. Тяжка печінкова або ниркова недостатність. Одночасне застосування з незворотними інгібіторами моноамінооксидаз. **Побічні реакції.** Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. Р.П. № UA/3580/02/01-03. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина. UA_VEL_25_26_6

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39

