Ведення пацієнтів із хворобою Паркінсона: фокус на депресії

Депресія, незалежно від типу, чинить значний вплив на тяжкість перебігу хвороби Паркінсона і збільшує тягар доглядальників. Симптоми депресії все ще недостатньо розпізнаються, а пацієнти не отримують належного лікування через брак доказових даних. До вашої уваги представлено огляд статті L. Agüera-Ortiz et al. «Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology, and Geriatrics» видання *Parkinson's Disease* (2021; Article ID662199), у якій опубліковано дані дослідження етіопатологічних механізмів, клінічних особливостей, діагностичних критеріїв та методів терапії депресії в осіб із хворобою Паркінсона.

Психоневрологічні розлади, зокрема депресія, дуже часто супроводжують основні моторні порушення при хворобі Паркінсона (ХП) (Weintraub et al., 2004). Водночас вони чинять негативний вплив на функціонування, якість життя таких пацієнтів і довгострокові результати. Дослідники припускають, що ХП слід класифікувати як психоневрологічне захворювання, а не як моторний розлад (Weintraub, 2020).

Близько половини осіб із ХП, як зазначають дослідники, страждають на велику чи малу депресію, діагностування та лікування якої дотепер лишаються недостатньо ефективними (Reijnders et al., 2008).

Стандартні діагностичні критерії депресії за ХП не встановлено, можливо, через наявність спільних моторних і депресивних симптомів, як-от втомлюваність, безсоння, психомоторна загальмованість, та одночасну появу інших немоторних симптомів — тривоги й апатії (Weintraub et al., 2003). Терапевтичні втручання при депресії в контексті ХП також до кінця не визначені.

Контрольованих фармакологічних досліджень і звітів про клінічну практику антидепресантів досі бракує. Переважно їм притаманні малі розміри вибірки, незначна тривалість спостереження та неоднорідність оцінювання й діагностики депресії (Starkstein, Brockman, 2017; Seppi et al., 2019).

Інформація щодо ведення пацієнтів із коморбідними депресією та ХП зазвичай екстраполюється з практичних рекомендацій щодо депресії, ХП чи геріатрії, що нерідко призводить до поширення суперечок серед клініцистів (Goodarzi et al., 2016).

Мета представленого дослідження L. Agüera-Ortiz et al. (2021) — узагальнити діагностичні та лікувальні підходи для надання якіснішої медичної допомоги пацієнтам із ХП та депресією.

Автори використовували двохетапний опитувальник Дельфі для збору та аналізу думок експертів у сфері психіатрії, неврології та геріатрії на підставі їхніх знань і досвіду, а також поточних наукових доказових даних.

Матеріали та методи дослідження

Учасники

Науковий комітет у складі восьми лікарів-експертів у галузі нейродегенеративних захворювань (по чотири психіатри та неврологи) із різних іспанських медичних центрів після ретельного огляду фахової літератури підготував анкету з переліком запитань та затвердив дизайн і протокол дослідження.

Опитування було доступним на спеціально розробленому веб-сайті. Також комітет відповідав за статистичний аналіз першого етапу опитування та зворотний зв'язок на онлайн-платформі для подальшого перегляду.

В обох фазах дослідження взяла участь колегія із 37 лікарів, які регулярно надавали медичну допомогу пацієнтам із ХП (19 невропатологів, 17 психіатрів і геріатр). Комітет відібрав їх за методом «снігової кулі» (майже кожний учасник групи міг назвати одну чи декількох осіб для включення; тому спершу комітет за спеціальними методами відшукав перших респондентів, а надалі ті обирали додаткових членів групи) (Goodman et al., 1961).

Усі клініцисти мали практичний досвід понад 10 років, а також усталену та підтверджену академічну й наукову кар'єру.

Дизайн

Для опитування фахівців використовували модифікований метод Дельфі (Boulkedid et al., 2011; Hutchings et al., 2006).

Двохетапний закритий опитувальник налічував 49 пунктів, які стосувалися основних клінічних аспектів депресії при ХП у літніх осіб, як-от:

1) етіологія та чинники ризику;
2) клінічна картина;
3) діагностика;
4) лікування.

На другому етапі учасники отримали результати та коментарі щодо першої фази опитування. Пункти, за якими не було досягнуто консенсусу, як зазначають дослідники, могли оцінювати повторно. Метод Дельфі полягав у тому, що учасники анонімно заповнювали анкету із застосуванням єдиної порядкової 9-бальної шкали Лайкерта, де 1–3 бали відповідали незгоді з твердженням (чим менший бал, тим вищий рівень незгоди), 4–6 — ані згоді, ані незгоді (оцінка 4 ближча до незгоди), а 7–9 — згоді із твердженням (чим більший бал, тим вищий рівень відсутністю серйозних заперечень).

Зокрема, послуговувалися критеріями RAND/UCLA — модифікований метод Дельфі для виявлення експертного узгодження, коли медіани оцінок для відповідного пункту, наданого менш ніж третиною учасників, були поза межами 3-бальної зони (1–3, 4–6 та 7–9) (Custer et al., 1999; Dalkey, 1969).

Характер консенсусу визначали за середнім значенням: ≤ 3 бали — незгода, ≥ 7 балів — згода. Об'єкти аналізу повторно розглядали на другому етапі, якщо середній показник становив 4–6 балів, або якщо третина чи більше голосів потрапляли за межі відповідної 3-бальної зони.

Статистичний аналіз

Отримані результати інтерпретували на підставі даних медіани та 95 % довірчого інтервалу (ДІ) для кожного пункту. Чим вищим (ближче до 9) або нижчим (ближче до 1) було середнє значення, тим сильніша колективна згода або незгода з твердженням відповідно. Висока одностайність думок підтверджувалась низьким ДІ. Елементи незгоди також визначали за інтервалом, що містив значення 5 (ані згода, ані незгода). Ці питання супроводжувались описовими рішеннями (неоднорідність думок або відсутність чітких індивідуальних критеріїв).

Результати дослідження

Модифіковане опитування за методом Дельфі щодо депресії у пацієнтів із ХП уміщувало 49 запитань, на які відповідали експерти з нейропсихіатричних розладів у літніх осіб. Загалом консенсусу досягнуто у більшості випадків (81,6 %): на першому етапі — 73,5 % узгоджень; на другому — 8,2 %. Було прийнято переважну частку відповідей учасників дискусії (75,5 %). Лише незначну кількість запитань залишили для подальшого розгляду, оскільки не вдалося досягти консенсусу (18,4 %).

Таблиця 1. Етіологія та чинники ризику депресії у пацієнів із хворобою Паркінсона

	Твердження	Консенсусна згода	Консенсусна незгода	Відсутність консенсусу
T1	Депресія є немоторним і премоторним симптомом ХП	+		
T2	Депресія частіше зустрічається в осіб, які згодом захворіють на ХП; тож її можна вважати чинником ризику розвитку ХП	+		
T3	Зниження рівня дофаміну, серотоніну та ацетилхоліну є тригерами депресії при ХП	+		
T4	Депресія при ХП не є частіше пов'язаною з будь-яким певним моторним фенотипом			–
T5	Депресія при ХП пов'язана з тяжчими моторними симптомами	+		
T6	Жіноча стать і літній вік корелюють із підвищеним ризиком розвитку депресії, асоційованої з ХП	+		
T7	Депресія при ХП пов'язана з більшою поширеністю немоторних симптомів	+		–
T8	Наявність онкозахворювання та відсутність шлюбних стосунків корелюють із підвищеним ризиком депресії, пов'язаної з ХП			
T9	Порушення лімбічної системи базальних гангліїв та їхній зв'язок з орбітофронтальною корою залучені до патофізіології депресії, асоційованої з ХП	+		
T10	Вуздечка (габенула) — ділянка мозку, інтегрована з амінами; є дані на підтвердження того, що порушення її функції може спричинити розвиток депресії на ранніх премоторних стадіях ХП	+		

Адаптовано згідно з Agüera-Ortiz L. et al. Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology, and Geriatrics. *Parkinson's Disease*. 2021. Article ID662199.

Таблиця 2. Клінічна картина перебігу депресії у пацієнтів із хворобою Паркінсона

	Твердження	Консенсусна згода	Консенсусна незгода	Відсутність консенсусу
T11	До третини осіб із ХП мають клінічно значущі симптоми депресії	+		
T12	Необхідне систематичне оцінювання депресії, пов'язаної з ХП, через її високу поширеність	+		
T13	Тривога є дуже частим симптомом при ХП	+		
T14	Тривога може бути пов'язана з лікуванням ХП	+		
T15	Депресія при ХП підвищує ризик когнітивних симптомів	+		
T16	Апатія та депресія при ХП потребують проведення диференціальної діагностики	+		
T17	У пацієнтів із коморбідними депресією та ХП депресивні ознаки й симптоми та інтенсивність моторного дефіциту не корелюють між собою	+		
T18	Такі симптоми, як почуття безвиході, сумний настрій або думки про самогубство, є ключовими для діагностики депресії, пов'язаної з ХП	+		
T19	Апатії при ХП не притаманне відчуття безнадійності, сумним настроєм або думками про суїцид	+		
T20	У пацієнтів із коморбідними депресією та ХП може спостерігатися як дисфоричний (дратівливий), так і сумний настрій	+		

Адаптовано згідно з Agüera-Ortiz L. et al. Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology and Geriatrics. *Parkinson's Disease*. 2021. Article ID662199.

Таблиця 3. Діагностування депресії за хвороби Паркінсона

	Твердження	Консенсусна згода	Консенсусна незгода	Відсутність консенсусу
T21	Депресія є ознакою прогресування ХП		+	
T22	Для виявлення симптомів депресії у пацієнтів із ХП необхідне застосування спеціальних шкал, як-от BDI, HDRS, MADRS, GDS або UPDRS		+	
T23	Клінічні особливості депресії при ХП у чоловіків і жінок різняться			
T24	Ангедонія може спостерігатися у пацієнтів із ХП та не асоціюватися із симптомами депресії	+		
T25	Симптоми депресії у пацієнтів із ХП не потребують лікування, за винятком наявності діагнозу великого депресивного розладу		+	

Примітки. BDI — шкала депресії Бека, HDRS — шкала Гамільтона для оцінювання депресії, MADRS — шкала Монтгомері–Асберг для оцінювання депресії, GDS — геріатрична шкала депресії, UPDRS — уніфікована шкала оцінювання ХП Міжнародного товариства моторних розладів.

Адаптовано згідно з Agüera-Ortiz L. et al. Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology and Geriatrics. *Parkinson's Disease*. 2021. Article ID662199.

Таблиця 4. Лікування депресії у пацієнтів із хворобою Паркінсона

	Твердження	Консенсусна згода	Консенсусна незгода	Відсутність консенсусу
T26	ТЦА асоційовані із серйозними побічними ефектами у пацієнтів із ХП	+		
T27	Сертралін найкраще переносять пацієнти з ХП серед препаратів групи СІЗЗС	+		
T28	Антидепресанти подвійної дії групи ІЗЗСН ефективні в осіб із ХП та великою депресією	+		
T29	Серед ТЦА нортриптилін демонструє найкращий профіль безпеки у пацієнтів із ХП	+		
T30	СІЗЗС та ІЗЗСН (подвійної дії) погіршують моторні прояви ХП			–
T31	Міртазапін є ефективним антидепресантом із хорошою переносимістю в осіб із ХП	+		
T32	Агомелатин, що чинить норадренергічний і непрямий дофамінергічний ефекти, не є препаратом вибору в пацієнтів із ХП			–
T33	ІЗЗНД бупропіон ефективний у пацієнтів із ХП	+		
T34	Неерголінові агоністи дофамінових рецепторів (ропінірол, праміпексол та ротиготин) ефективні для лікування депресії, пов'язаної з ХП	+		
T35	Глутаматергічний модулятор тіанептин дієвий щодо депресії у пацієнтів із ХП	+		

Закінчення таблиці 4

	Твердження	Консенсусна згода	Консенсусна незгода	Відсутність консенсусу
Т36	КПТ є ефективним методом лікування депресії в осіб із ХП	+		
Т37	Тразодон є ефективним препаратом для терапії депресії при ХП			–
Т38	Застосування комбінації протипаркінсонічних антидепресантів іМАО та серотонінергічних антидепресантів обмежене, зважаючи на можливу появу серотонінового синдрому при ХП	+		
Т39	Тіанептин є безпечним антидепресантом в осіб із депресією на тлі ХП, які отримують лікування протипаркінсонічними препаратами	+		
Т40	Вортіоксетин — мультимодальний антидепресант, який добре переносять пацієнти із ХП	+		
Т41	ЕКТ — рекомендований терапевтичний підхід в осіб із деменцією та депресією, які демонструють погану відповідь на антидепресанти	+		
Т42	З огляду на високу ефективність і переносимість при ХП, СІЗЗС є хорошим варіантом лікування депресії у пацієнтів із ХП	+		
Т43	Завдяки високій ефективності та переносимості при ХП препарати із подвійною та мультимодальною дією є сприятливим варіантом лікування депресії у пацієнтів із ХП	+		
Т44	Через високу ефективність та переносимість при ХП, міртазапін є хорошим варіантом лікування депресії в осіб із ХП	+		
Т45	З огляду на високу ефективність та переносимість при ХП бупропіон є хорошим варіантом терапії депресії у пацієнтів із ХП	+		
Т46	Через високу ефективність та переносимість при ХП, нортриптилін є сприятливим варіантом лікування депресії в осіб із ХП			–
Т47	З огляду на високу ефективність та переносимість при ХП, агомелатин є хорошим варіантом терапії депресії у пацієнтів із ХП			–
Т48	Завдяки високій ефективності та переносимості при ХП тіанептин є хорошим варіантом лікування депресії в осіб із ХП	+		
Т49	Через високу ефективність та переносимість при ХП, тразодон є сприятливим варіантом терапії депресії у пацієнтів із ХП			–

Примітки. ТЦА — трициклічні антидепресанти, СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, ІЗЗСН — інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, ІЗЗНД — інгібітор зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну, КПТ — когнітивно-поведінкова терапія, іМАО — інгібітор моноаміноксидази, ЕКТ — електроконвульсивна терапія.

Адаптовано згідно з Agüera-Ortiz L. et al. Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology and Geriatrics. *Parkinson's Disease*. 2021. Article ID662199.

Узгоджені, неузгоджені та неконсенсусні пункти детально представлено в таблицях 1–4 за такими розділами:

- етіологія та чинники ризику (консенсус у 80 % тверджень),
- клінічна картина (100 %),
- діагноз (80 %),
- лікування депресії у пацієнтів із ХП (75 %).

Обговорення

Учасники дійшли згоди щодо більшості питань, зокрема щодо ведення пацієнтів із супутніми депресією та ХП. Міркування базувались на власному клінічному досвіді та наявних наукових даних. Консенсусні та суперечливі теми, пов'язані з патофізіологічними механізмами депресії при ХП, клінічними параметрами та кореляцією з іншими немоторними симптомами, а також варіанти лікування детально розглянуті далі. Цю інформацію можна використати як настанови для інших лікарів із погляду на те, що діагностика депресії в контексті ХП зазвичай є складною, а конкретних рекомендацій нині бракує.

Уточнення діагнозу також важливе для зменшення гетерогенності та підвищення узгодженості даних у дослідженнях. Рекомендації з лікування доповнюють положення у наявних міжнародних клінічних настановах (терапії ХП або депресії), а також опублікованих систематичних оглядах літератури та метааналізах.

Етіологія та чинники ризику депресії у пацієнтів із хворобою Паркінсона

За попередніми даними, деякі психоневрологічні розлади, як-от депресія або тривога, можуть виникати до виявлення ХП, а іноді навіть за роки до встановлення цього діагнозу (Jacob et al., 2010). Тому понад половина учасників дискусії визнали, що депресія є немоторним і премоторним симптомом ХП. Власне, було досягнуто консенсусу стосовно того, що депресія частіше виникає у пацієнтів, які згодом захворіють на ХП.

Отже, більшість респондентів висловили переконання у тому, що депресія може призвести до ХП, тобто її можна вважати чинником ризику розвитку цього захворювання. У цьому контексті варто зауважити, що в нещодавньому метааналізі даних досліджень на кшталт «випадок / контроль» і когортних досліджень S. Wang et al. (2018) також виявили значущий зв'язок між депресією та підвищеним ризиком подальшої ХП.

Хоча у відповідях на запитання у діагностичній частині опитувальника експерти, навпаки, заявили, що депресія не може вважатися чинником ризику прогресування ХП. До того ж виразність моторних і депресивних симптомів не пов'язані між собою.

Отже, щодо можливої кореляції між депресією та різними моторними фенотипами ХП консенсусу досягти не вдалося. Проте більшості учасників здалося очевидним, що наявність депресії в контексті ХП справді асоційована з більшою тяжкістю рухових симптомів.

Якщо коливання настрою та моторні флуктуації є супутніми станами, ліки, що модифікують ХП, наприклад агоністи дофамінових рецепторів, здатні відстрочити розвиток психіатричних симптомів або запобігти їм (Goodarzi et al., 2016).

Тому необхідні подальші дослідження, щоб встановити, чи справді депресія та рухові симптоми у пацієнтів із ХП є взаємопов'язаними, а також визначити природу цього зв'язку. Здебільшого лікарі зазначали, що депресія асоційована з вищою поширеністю інших немоторних симптомів ХП і гіршими когнітивними показниками. Натомість дані фахової літератури демонструють певні розбіжності щодо спрямованості цієї кореляції.

A.J. Petkus et al. (2019) провели 4-річне лонгітудинальне дослідження, за результатами якого було встановлено, що когнітивний дефіцит корелює з подальшим посиленням симптомів тривоги та депресії.

І навпаки, Y.-H. Wu et al. (2018) припускають, що симптоми депресії, які виникають після початку ХП, є продромальними ознаками деменції.

Патофізіологічний зв'язок між депресією та ХП нині залишається незрозумілим. Як вважають вчені, багатофакторна модель з урахуванням генетичної схильності, несприятливих життєво важливих подій, рівня підтримки, стратегій виживання, а також конкретних захворювань і психосоціальних чинників, як-от низький освітній і фінансовий статус, може пояснити, чому пацієнти із ХП також страждають на депресію (Starkstein and Brockman, 2005; Timmer et al., 2017; Pinto et al., 2018).

Було досягнуто консенсусу стосовно того, що жіноча стать і літній вік у пацієнтів із ХП пов'язані з вищим рівнем захворюваності на депресію.

Крім того, автори зазначають, що особи з депресією мають спільні з пацієнтами з ХП структурні зміни мозку (Ryan et al., 2019).

Як зазначають дослідники, було досягнуто консенсусу щодо впливу на розвиток депресії таких явищ, як:

- зниження рівнів нейромедіаторів (дофаміну, серотоніну, ацетилхоліну),
- порушення лімбічної системи базальних гангліїв та зв'язку з орбітофронтальною корою.

Експерти визнали наявність даних на користь того, що для ранніх премоторних стадій ХП характерні порушення функції вуздечки (габенули), що відіграє роль у розвитку депресії. J. Borgonovo et al. (2017) припустили, що патологічна гіперактивація бічної габенули може бути, принаймні частково, відповідальною за афективні розлади при ХП через інгібування дофамінергічної та серотонінергічної активності нейронів.

Існують також інші психоневрологічні симптоми, які можуть проявлятися у пацієнтів із ХП, як-от тривога, апатія та ангедонія. Тривожність є ще одним коморбідним психічним станом у пацієнтів із ХП, щодо якого немає належних рекомендацій для діагностики та лікування (Goodarzi et al., 2016).

Наприклад, за даними експертної групи, вона вважалася поширеним симптомом у разі ХП (але не більше, ніж депресія). Однак рутинний скринінг у більшості пацієнтів визнано необхідним як на початку лікування, так і при зміні його режиму, оскільки симптоми тривоги посилюються на тлі моторних флуктуацій і приймання протипаркінсонічних препаратів (van der Velden et al., 2018).

Апатію раніше помилково вважали клінічним критерієм виключно депресії. Проте вже понад 10 років дослідники намагаються довести, що вона є самостійним синдромом, зокрема у літніх пацієнтів із принаймні деякими неврологічними порушеннями (Levy and Dubois, 2006).

Фактично 2009 р. було досягнуто міжнародного консенсусу (переглянутого 2018 р.) щодо встановлення діагностичних критеріїв та інструментів оцінювання апатії, визначеної як скорочення цілеспрямованої діяльності у декількох сферах, наприклад когнітивній, емоційній чи соціальній (Robert et al., 2018). Переважно експерти погодилися з тим, що апатія та депресія потребують диференціальної діагностики.

Так, з одного боку, на думку вчених, серотонінергічні афективні симптоми, як-от безвихідь, сумний настрій чи суїцидальні думки, можна класифікувати як ключові діагностичні критерії депресії, оскільки вони не є відмітними рисами апатії, що має несеротонінергічне походження. Визнано, що ангедонія, як і апатія, буває наслідком нейродегенеративного процесу і не пов'язана з депресивним розладом.

З іншого боку, відсутність перших афективних симптомів не виключає діагнозу депресії. Тож було визначено, що ключовим дискримінантним чинником у таких випадках є слабке суб'єктивне страждання або його відсутність за апатії порівняно з депресією (Timmer et al., 2017).

Крім того, експерти зауважили, що депресія може проявлятися не тільки як сум, але також як дисфорія (роздратування).

Діагностика депресії у пацієнтів із хворобою Паркінсона

Учасники опитування дійшли згоди, що скринінг на депресію серед популяції осіб із ХП є необхідним, що збігається з рекомендаціями Європейської федерації неврологічних товариств та Європейської секції товариства рухових розладів (EFNS/MDS-ES), а також Шотландської

міжуніверситетської мережі з розроблення клінічних настанов (SIGN) (Berardelli et al., 2013; SIGN, 2010; Grosset et al., 2010).

За даними Національного інституту охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) та Канадської неврологічної наукової федерації (CNSF), клініцисти мають знизити поріг діагностики депресії у таких пацієнтів, особливо для її легкої форми, оскільки деякі клінічні ознаки депресії частково перетинаються з руховими симптомами при ХП, як-от гіпотонічна мова, брак міміки, порушення сну та зниження апетиту (Royal College of Physicians, 2006; Grimes et al., 2012; Patel et al., 2014).

Стать може мати вплив на виразність симптомів депресії, хоча консенсусу щодо цього питання досягти не вдалося. Отже, на думку авторів, необхідне проведення додаткових досліджень для розподілу клінічних змінних залежно від статі, оскільки поширеність депресії не є однаковою серед жінок і чоловіків, як зазначали раніше.

Питання щодо того, чи є важливим використання шкал депресії при ХП, залишається відкритим. Як SIGN, так і EFNS/MDS-ES рекомендують кілька перевірених інструментів, наприклад 15-позиційну геріатричну шкалу депресії (GDS-15), шкалу депресії Бека (BDI) та госпітальна шкалу тривоги й депресії (HADS), якщо діагноз встановлюють на підставі не лише результатів оцінювання, але й клінічного інтерв'ю (Berardelli et al., 2013; SIGN, 2010; Grosset et al., 2010).

Як зазначають дослідники, GDS-15 є найточнішим інструментом скринінгу на депресію при ХП, оскільки на результати оцінювання за нею, як і за HADS, не мають впливу соматичні симптоми, що робить ці шкали прийнятними для застосування в пацієнтів із фізичними вадами (Kadhim et al., 2018).

Так, серед членів експертної групи психіатри висловили думку, що опитування пацієнтів є необхідним етапом для встановлення діагнозу, неврологи із цим не погодилися. Це може свідчити про важливість поглиблення знань неврологів у галузі психіатричної діагностики. Незалежно від методу діагностування, були наполегливі прихильники раннього лікування ознак депресії в осіб із ХП навіть за відсутності тяжкої форми депресії.

Лікування депресії у пацієнтів із хворобою Паркінсона

Зважаючи на наявні дані, переваги лікування депресії досі до кінця не зрозумілі (Goodarzi et al., 2016). У низці метааналізів рандомізованих клінічних досліджень (РКД) E. Bomasang-Layno et al. (2015) і K.A. Mills et al. (2018) встановили, що фармакотерапія депресії при ХП сприяє поліпшенню стану пацієнтів.

L. Troeung et al. (2013) визначили помірний, але статистично незначущий ефект антидепресантів порівняно з плацебо. Інші, дещо скептичніше налаштовані, автори вважають, що антидепресанти забезпечують лише частковий успіх (як у разі депресії, не пов'язаній із ХП), а погана прихильність до лікування асоційована зі збільшенням смертності від усіх причин серед осіб із ХП (Shoval et al., 2017).

Існує потреба у проведенні порівняльних РКД, щоб послідовно встановлювати ефективність терапії та віддавати перевагу одному препаратові над іншим (Ryan et al., 2019; Rocha et al., 2013).

Клініцисти брали участь в опитуванні щодо методів лікування депресії при ХП. Стосовно трициклічних антидепресантів (ТЦА) є певні доказові дані щодо ефективності терапії амітриптиліном, нортриптиліном і дезипраміном при ХП (Price et al., 2011; Costa et al., 2012; Menza et al., 2009).

Проте, згідно з ширшими даними літератури та експертними висновками, призначення цих препаратів у контексті ХП викликає сумніви через асоційовані з ними антихолінергічні несприятливі ефекти, як-от когнітивні порушення, ортостатична гіпотензія, підвищений ризик падінь, закреп і затримка сечі (SIGN, 2010; Gelenberg et al., 2010).

Наприклад, в інших джерелах, зокрема геріатричних критеріях STOPP-START, висловлено недовіру щодо застосування нортриптиліну та амітриптиліну в літніх пацієнтів із ХП (Delgado Silveira, 2015).

Отже, з огляду на отриману інформацію та порівняно з іншими ТЦА, нортриптилін може бути найбезпечнішим варіантом завдяки нижчому ризику пов'язаних із ним антихолінергічних явищ та меншому терапевтичному вікну (Starkstein and Brockman, 2015).

Хоча за розгляду переносимості та ефективності цього препарату консенсусу не було досягнуто. Серед селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) терапію сертраліном було визнано найбезпечнішим і найсприятливішим засобом лікування депресії при ХП.

Також СІЗЗС рекомендовані Американською психіатричною асоціацією (APA), NICE, Національною службою охорони здоров'я Іспанії (NHS) та EFNS / MDS-ES, однак ці спільноти попереджають про можливе загострення симптомів ХП на тлі застосування препаратів згаданої групи (Gelenberg et al., 2010; Ferreira et al., 2013).

Експертам не вдалося досягти консенсусу при обговоренні шкідливого впливу як СІЗЗС, так і інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (ІЗЗСН) на рухові симптоми, що може бути пов'язане із суперечливими результатами, отриманими у попередніх дослідженнях.

Так, з одного боку, у нещодавніх обсерваційних дослідженнях зафіксовано кореляцію між призначенням деяких СІЗЗС, ІЗЗСН та інших антидепресантів і частотою моторних розладів (Hawthorne, Caley, 2015; Guo et al., 2018; Revet et al., 2020).

З іншого боку, у попередніх РКД не фіксували значущого впливу на рухову функцію за порівняння СІЗЗС (пароксетину та есциталопраму) із ІЗЗСН подвійної дії (венлафаксином і дулоксетином) у пацієнтів із ХП (Richard et al., 2012; Takahashi et al., 2019).

Що стосується інших побічних реакцій, то вони, ймовірно, підвищують ризик фармакологічних взаємодій (зокрема, флуоксетин, пароксетин, флувоксамін) і також розвитку дозозалежної серцевої аритмії (зокрема, циталопрам, есциталопрам), хоча за останніми даними Агентства з контролю за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) і Міністерства охорони здоров'я Канади було оскаржено обмеження дозування цих препаратів у літніх осіб (Crepeau-Gendron et al., 2019). Крім того, з огляду на ефективність і переносимість, мультимодальний антидепресант вортіоксетин та ІЗЗСН подвійної дії венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин були визнані сприятливими варіантами для пацієнтів із ХП та депресією.

S.E. Starkstein і S. Brockman (2017) у своєму огляді даних РКД і серій випадків дійшли висновку, що СІЗЗС, як і ІЗЗСН, є золотим стандартом лікування, при цьому ТЦА слід застосовувати за недостатньої відповіді пацієнтів на терапію другим СІЗЗС або ІЗЗСН.

Торік Міжнародне товариство спеціалістів із хвороби Паркінсона та рухових розладів (IPMDS) визначило деякі СІЗЗС (сертралін, циталопрам, пароксетин, флуоксетин) й ІЗЗСН (венлафаксин) як імовірно корисні препарати за коморбідних депресії та ХП (Seppi et al., 2019).

Консенсусні рекомендації щодо призначення ІЗЗСН пацієнтам похилого віку та із ХП зустрічаються також у низці інших джерел (Alexopoulos, 2011; SEPG, 2019). Досліджень, присвячених оцінюванню ефективності та безпеки профілактики дезвенлафаксину або вортіоксетину за коморбідних депресії та ХП, нині бракує.

Проте у нещодавньому постмаркетинговому дослідженні, у якому використовували базу даних фармаконагляду Всесвітньої організації охорони здоров'я, було зафіксовано у пацієнтів несприятливий зв'язок між руховими порушеннями та багатьма «старими» й «новими» поколіннями антидепресантів.

Відповідно до критеріїв ефективності та переносимості (особливо щодо відсутності або мінімального посилення моторних симптомів), іншими препаратами для застосування при ХП і депресії визнано інгібітор зворотного захоплення норадреналіну й дофаміну бупропіон, норадренергічний і специфічний серотонінергічний антидепресант міртазапін і глутаматергічний модулятор тіанептин.

Бупропіон може бути ідеальним варіантом вибору, зважаючи на його дофамінергічні дії, відсутність серотонінергічної активності та низький ризик розвитку паркінсонізму, але, як зазначають дослідники, він може викликати появу психотичних симптомів (Agüera-Ortiz et al., 2020; Gelenberg et al., 2010).

R. Costa et al. (2012) не виявили жодних досліджень, які були присвячені лікуванню міртазапіном у пацієнтів із ХП. Однак його широке застосування у психогеріатричній практиці сьогодні добре відоме, що може бути пов'язано з вищою антидепресивною дією препарату при нейродегенеративних розладах (SEPG, 2019).

Усі учасники погодились з ефективністю тіанептину в пацієнтів із депресією при ХП. Цей висновок був раніше підтверджений зниженням показників за шкалою Гамільтона для оцінювання депресії (HDRS) та за шкалою депресії Бека (BDI) у підгрупі осіб із ХП, які отримували вказаний препарат, особливо серед тих, хто мав легкі ознаки депресії та незначні моторні й когнітивні симптоми (Levin, 2007).

Автори також зазначають, що неможливо дійти висновків щодо того, чи є застосування агомелатину і тразодону хорошими варіантами вибору для лікування пацієнтів із коморбідними депресією та ХП.

Нині бракує доступних даних, але на думку дослідників, агомелатин може мати подвійний терапевтичний потенціал як безпечний антидепресант і регулятор циркадного ритму завдяки новому мелатонінергічному механізму дії (Berardis et al., 2013; Avila et al., 2015).

Є також слабкі доказові дані для підтвердження ролі протипаркінсонічних препаратів у терапії депресії, хоча APA, EFNS/MDS-ES і CNSF досить упевнено рекомендують їх застосування (Weintraub, 2020; Ferreira et al., 2013).

Група експертів також підтримала використання агоністів дофамінових рецепторів праміпексолу, ропініролу та ротиготину на підставі доказових даних їхньої ефективності, яку було продемонстровано у низці проведених контрольованих досліджень і метааналізів (Barone et al., 2010; Wang et al., 2018).

Однак автори наголошують, що слід бути обережними в разі призначення цих ліків пацієнтам із ХП. У нещодавньому дослідженні, опублікованому після завершення опитування за методом Дельфі, було продемонстровано, що депресія зумовлює розвиток порушень імпульсного контролю у пацієнтів із ХП, а в разі застосування агоністів дофамінових рецепторів цей ризик посилюється (Marin-Lahoz et al., 2019).

Якщо пацієнти не відповідають на лікування праміпексолом і ропініролом (3 і 15 мг відповідно), ці лікарські засоби слід замінити на інші препарати, наприклад антидепресанти. Також, як наголошують дослідники, треба з обережністю комбінувати серотонінергічні препарати з інгібіторами моноамінооксидази типу B (iMAO-B), як-от селегілін, щоб уникнути розвитку серотонінового синдрому (Gelenberg et al., 2010; Peña et al., 2018).

На відміну від антидепресантів, що підвищують рівень серотоніну, тіанептин визнано безпечним варіантом у поєднанні з протипаркінсонічними препаратами.

Отже, персоналізована терапія депресії при ХП є ключовою для уникнення медикаментозних взаємодій і побічних ефектів через супутні методи лікування (Grimes et al., 2012; Royal College of Physicians, 2006).

Щодо нефармакологічних методів терапії, то переважно у практичних настановах йдеться про недостатню кількість доказових даних для створення офіційних рекомендацій для їх застосування в осіб із ХП та депресією (Ferreira et al., 2013).

Наразі психіатри накопичили значний клінічний досвід використання електроконвульсивної терапії (ЕКТ) і, меншою мірою, неврологи та геріатри (дані не наведено). Як зазначають експерти, ЕКТ нині спеціально застосовують у пацієнтів із загрозливими для життя афективними розладами, резистентними до медикаментозного лікування (Agüera-Ortiz et al., 2020; Borisovskaya et al., 2016).

Когнітивно-поведінкову терапію (КПТ) переважно рекомендовано пацієнтам із легкими симптомами депресії. У контрольованому РКД, у якому оцінювали ефективність застосування КПТ порівняно з фармакотерапією у пацієнтів із ХП, дослідники виявили значне поліпшення когнітивних і поведінкових (але не соматичних) симптомів депресії, що могло потребувати призначення антидепресантів (Dobkin et al., 2019).

За отриманими даними дослідження, було досягнуто консенсусу щодо доцільності застосування КПТ у пацієнтів із ХП, яку цілком можна розглянути, коли пацієнту протипоказані або небажані антидепресанти (Starkstein and Brockman, 2017).

Висновки

Підсумовуючи, відповідно до результатів дослідження за методом Дельфі надано експертні висновки щодо етіології та клінічних ознак депресії при ХП, а також рекомендації з діагностики та лікування. Зокрема, наявність симптомів депресії, як зазначають автори, визнано чинником ризику розвитку ХП, але його не слід використовувати як сурогатний маркер загострення моторних проявів під час прогресування захворювання. Жіноча стать, похилий вік і структурні зміни головного мозку разом із виснаженням нейромедіаторів можуть спричиняти розвиток депресії в контексті ХП.

Як зазначають автори, пацієнтам із ХП необхідно систематично проходити скринінг на депресію та тривожність, для виявлення яких можливо використовувати шкалу GDS. Крім того, слід виключити наявність ангедонії та апатії, які не обов'язково можуть бути пов'язані з депресією. Для останньої характерна наявність афективних симптомів, як-от відчуття безнадії, смуток та суїцидальні думки або дисфорія.

Незалежно від клінічного ступеня тяжкості, за наявності симптомів депресії необхідне адекватне лікування. У разі ХП СІЗЗС, ІЗЗСН, вортіоксетин, бупропіон, міртазапін, тіанептин та агоністи дофамінових рецепторів визначено як ефективні фармакологічні засоби терапії депресії, що добре переносяться. Через суттєві побічні дії ТЦА та комбінацію іМАО-В із серотонінергічними антидепресантами в цьому контексті мають застосовувати обмежено. ЕКТ особливо показана за тяжких і резистентних до медикаментозного лікування випадків, тоді як КПТ є корисною для осіб із легкою формою депресії.

Автори акцентують увагу на тому, що простежується потреба у проведенні подальших масштабних досліджень для підтвердження й узагальнення отриманих даних і наданих рекомендацій щодо ведення пацієнтів із коморбідними депресією та хворобою Паркінсона.

Підготувала ***Олена Коробка***