

Витамины группы В усиливают терапевтический ответ при лечении антидепрессантами пациентов среднего и пожилого возраста:

результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого испытания B-VITAGE

Антидепрессанты занимают ведущее место в лечении депрессивных расстройств у взрослых (Gelenberg et al., 2010). Их применение ведет к уменьшению тяжести депрессивных симптомов и способствует достижению ремиссии (Wilson et al., 2001; Fournier et al., 2010; Cipriani et al., 2009), но как минимум у половины пациентов при лечении депрессивных расстройств антидепрессантами первой линии не удается достичь удовлетворительного терапевтического ответа (Rush et al., 2006).

Результаты исследований дополнения лечения другими фармакологическими средствами часто противоречивы, что частично может быть обусловлено недостаточным пониманием патогенеза депрессивных синдромов. Еще в 60-е годы прошлого столетия была установлена взаимосвязь между депрессией и дефицитом фолиевой кислоты (Carney, 1967; Reynolds et al., 1970) и витамина В₁₂ (Shorvon, 1980), а также высокой концентрацией в плазме гомоцистеина, который превращается в метионин путем ферментативной реакции, где 5-метилтетрагидрофолат выступает в качестве донора метильной группы (Smith et al., 2008; Kim et al., 2008; Beydoun et al., 2010). Фолиевая кислота вовлечена во многие клеточные реакции метилирования, синтеза нуклеиновых кислот и нейротрансмиттеров, например, серотонина, дофамина и норадреналина (Smith, Kim, 2008). Многочисленные обсервационные исследования подтверждали взаимосвязь депрессии у пожилых и сравнительно низкой концентрации фолиевой кислоты и витамина В₁₂ (Kim et al., 2008; Gilbody et al., 2007; Skarupski et al., 2010; Beydoun et al., 2010), хотя исследования приема витаминных добавок у пожилых демонстрировали пренебрежимо малое их влияние на настроение или клинически незначимые депрессивные симптомы (Andreeva et al., 2012; Christensen et al., 2011; Ford et al., 2008). Недавно были опубликованы результаты ряда двойных слепых испытаний, проведенных среди пожилых пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, показавшие, что дополнение стандартного лечения депрессии фолиевой кислотой и витамином В₁₂ может повышать его эффективность (Papakostas et al., 2012) и, вероятно, увеличивать время до возникновения рецидива (Papakostas et al., 2004).

С целью изучения кратковременной и долговременной эффективности добавления к лечению депрессивных расстройств антидепрессантами витаминов группы В или плацебо в Королевском госпитале г. Прет и Школе психиатрии и нейробиологии университета Западной Австралии была разработана программа B-VITAGE, включавшая проведение двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний продолжительностью 1 год. Гипотеза данного исследования состояла в следующем: к 12-й и 52-й неделям лечения у многих пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством, в возрасте старше 50 лет, которые дополнительно к приему циталопрама будут принимать витамины В₆, В₁₂ и фолиевую кислоту, будет отмечаться ремиссия симптомов.

Материалы и методы

Для отбора участников исследования использовались специально разработанные анкеты-приглашения, рассылаемые почтой согласно информации в электронном реестре, также часть участников (25% выборки) была направлена врачами общей практики. Критерии включения были следующими: возраст старше 50 лет; текущий эпизод большого депрессивного

расстройства, соответствующего диагностическим критериям DSM-IV-TR; тяжесть депрессии по шкале Монтомгери-Асберга (MADRS) ≥ 20 баллов; степень по шкале минимальной оценки психического состояния в анамнезе инсультов и нейродегенеративных заболеваний, аллергических реакций на циталопрам или эсциталопрам; отсутствие угрожающих жизни заболеваний в ближайший год (например, метастатический рак); отсутствие психотических расстройств и суицидальных намерений. Пациенты, удовлетворявшие критериям включения, случайно распределялись для приема лечения комбинациями циталопрама и витамина В₁₂ (0,5 мг), фолиевой кислоты (2 мг) и витамина В₆ (25 мг) или циталопрама и плацебо. Начальная доза циталопрама составляла 10 мг в день, затем через две недели она повышалась до 20 мг в день. На 4-й и 8-й неделях могла быть проведена гибкая коррекция дозы до максимальной – 40 мг в день, необходимость такой коррекции оценивалась психиатром с учетом стойкости депрессивных симптомов и побочных эффектов лечения. После 12-й недели наблюдение за пациентами осуществляли врачи общей практики. Антидепрессант и витамины принимались один раз в день утром после завтрака. Также участников просили на протяжении всего времени исследования не употреблять какие-либо витаминные добавки.

Основной методикой оценки результатов лечения являлось достижение ремиссии после 12, 26 и 52 нед лечения, что определялось с помощью малого международного нейропсихиатрического клинического интервью (MINI). Другим интересующим результатом было снижение на 50% или более оценок шкалы MADRS в эти же периоды. Вторичные методики оценки результатов лечения включали снижение оценок шкалы MADRS (4-, 8-, 12-, 26-я и 52-я недели), а также замену циталопрама другим антидепрессантом.

В процессе сбора информации о пациентах также учитывались их социально-демографические характеристики, перенесенные заболевания и депрессия в прошлом. При катamnестических обследованиях отмечались различные побочные эффекты лечения, а также проводился ряд лабораторных анализов, в том числе измерение концентрации гомоцистеина в плазме, фолатов в эритроцитах и витамина В₁₂ в сыворотке.

Результаты

В исследование было включены 153 пациента в возрасте от 50 до 86 лет, из них 56,2% – женщины. Участники в соотношении 1:1 случайно распределялись в группы дополнительного приема витаминов (77 больных) или плацебо (76 человек). Исходные социально-демографические и клинические характеристики двух рандомизированных групп значимо не отличались. Через один год испытание завершили 62 пациента из основной группы и 66 – из контрольной.

Анализ результатов среди больных, завершивших испытание, указывал, что после 52 нед лечения вероятность ремиссии

симптомов была выше в основной группе: 85,5% против 75,8% (ОР 2,49; 95% ДИ 1,12-5,51). Различия в количестве пациентов, достигших ремиссии к 12-й неделе, между обеими группами были незначимыми – 79,4% против 78,1%, а к 26-й неделе отмечалась тенденция более частого достижения ремиссии симптомов среди участников группы с добавлением витаминов – 85,3% против 76,5%. К 26-й и 52-й неделям среди пациентов группы дополнительного приема витаминов реже отмечались рецидивы по сравнению с группой плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,12-0,94). Дополнительное применение витаминов не было связано с более быстрым уменьшением оценок тяжести депрессии по шкале MADRS к 12-й и 52-й неделям.

Между двумя группами отсутствовали статистически значимые различия в соблюдении приема лечения и частоте побочных реакций. Дополнительный прием витаминов вел к значимому их снижению по сравнению с исходным уровнем, концентрации гомоцистеина в плазме, увеличению содержания фолатов в эритроцитах и увеличению концентрации витамина В₁₂ в сыворотке. Проведенный дополнительный статистический анализ подтверждал, что уменьшение концентрации гомоцистеина в плазме крови было связано с достижением ремиссии к 52-й неделе.

Обсуждение и выводы

Данное исследование продемонстрировало, что использование фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ в качестве дополнения лечения у пациентов среднего и пожилого возраста с текущим эпизодом большого депрессивного расстройства является более эффективным по сравнению с плацебо и безопасным. Эффективность такого дополнительного лечения была очевидной к 52-й, но не к 12-й неделе лечения. Кроме того, среди больных, достигших ремиссии к 12-й неделе и принимавших дополнительно витамины, рецидивы депрессивных симптомов отмечались значимо реже на протяжении последующего периода катamnестического наблюдения.

Следует отметить ряд недостатков, которые могли оказать влияние на результаты данного исследования. Выборка пациентов была сравнительно небольшой, что могло повлиять на статистическую значимость выявленных различий. Подход к отбору больных для исследования также мог привести к тому, что выборка участников могла отличаться от таковой у пациентов, которые набираются в условиях специализированных психиатрических служб. В частности, в данном исследовании отмечался сравнительно высокий уровень достижения терапевтического ответа, который в реальной практике обычно ниже. Однако для оценки результатов лечения и мониторинга изменений у больных использовались стандартизированные методики с хорошо установленной валидностью (Montgomery, Asberg, 1979; Sheehan et al., 1998). Это позволяет утверждать, что полученные результаты вполне применимы для популяции больных большим депрессивным расстройством среднего и пожилого возраста.

Еще одним источником ошибок мог стать прием участниками витаминов группы В, не назначавшихся в рамках исследования. Чтобы этого избежать, нами были использованы однозначные инструкции – не принимать витаминные добавки на протяжении исследования. Для того чтобы гарантировать соблюдение протокола исследования, применялись объективные лабораторные тесты содержания витаминов группы В в крови, которые оставались неизменными в группе плацебо.

Отсутствие значимых различий в изменении оценок тяжести симптомов депрессии по шкале MADRS на протяжении лечения может указывать на то, что данная шкала фиксировала улучшение оценок в обеих группах в результате использования терапевтических интервенций, но была не способна выявить различия между ними. Также важно отметить, что уровни прекращения испытания (вероятнее всего, по причине отсутствия улучшения или побочных реакций лечения) значимо не отличались между обеими группами и эти различия не превышали 3%.

Для правильной интерпретации полученных данных следует отметить, что ни у одного из участников испытания не было отмечено дефицита фолиевой кислоты или витамина В₁₂, случаи такого дефицита в настоящее время встречаются крайне редко (Brown et al., 2011). Можно предполагать, что влияние этих витаминов на депрессивные расстройства в случае их дефицита может быть более выраженным. Это предположение также может относиться к пациентам, страдающим депрессией, в возрасте старше 75 лет.

Существующие на сегодняшний день данные указывают, что низкое содержание фолатов повышает риск развития депрессии, ее резистентности в процессе лечения и более частых рецидивов симптомов (Almeida et al., 2008; Papakostas et al., 2004; Papakostas et al., 2004). Недавно было показано, что добавление фолатов к стандартному лечению резистентной депрессии может улучшить терапевтический ответ (Papakostas et al., 2012), а полученные результаты расширяют базу данных этих доказательств. В этом исследовании было показано, что прием фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ не повышает эффективность лечения антидепрессантами к 12-й неделе, но усиливает и поддерживает терапевтический ответ на протяжении одного года. Более выраженная польза использования витаминов отмечалась у пациентов с исходным высоким уровнем содержания гомоцистеина ($>10,4$ мкмоль/л).

Целесообразно проведение дальнейших исследований с целью подтвердить, а в последующем рекомендовать использование витаминов группы В в качестве дополнения к лечению большого депрессивного расстройства у пациентов среднего и пожилого возраста, поскольку такая стратегия является безопасной и недорогой.

Almeida O.P., Ford A.H., Hirani V. et al. B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Psychiatry. 2014 Sep 25.

Подготовил Станислав Костюченко

