

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

А.З. Файзуллоев, Р.В. Ахапкин

ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Москва

Представлен анализ параметров памяти, внимания, нейродинамической координации и вегетативного тонуса у больных с депрессивными расстройствами, позволивший выделить три психофизиологических профиля, различающихся по ведущим нарушениям: эмоционально-моторному, эмоционально-когнитивному и эмоционально-вегетативному. Показано, что действие антидепрессантов соотносится как с различиями в механизме фармакологической активности, так и с представленной типологией психофизиологических состояний. Оценка психофизиологического статуса может быть использована для оптимизации выбора адекватной терапии соответствующего контингента пациентов.

Ключевые слова: психофизиология, антидепрессанты, amitriptyline, maprotiline, fluoxetine

The article presents the analysis of parameters of memory, attention, neurodynamic coordination, and autonomic tone in patients with depressive disorders. Analysis allowed to distinguish three psychophysiological profiles varying according to leading disorders: emotional-motor, emotional-cognitive and emotional-vegetative. It is shown that the effect of antidepressants is related to both differences in the mechanisms of pharmacological activity and the typology of psychophysiological states presented. Evaluation of psychophysiological status can be used to optimization of choice of adequate therapy for appropriate patient population.

Key words: psychophysiology, antidepressants, amitriptyline, maprotiline, fluoxetine

Клинический опыт и результаты исследований свидетельствуют, что антидепрессанты различаются по эффективности при терапии структурно-гетерогенных депрессивных расстройств [3, 4]. Проблема оптимального выбора тимоаналептического средства до настоящего времени является одной из наиболее актуальных в психофармакотерапии. При этом клинические особенности депрессивного синдрома и профиль побочного действия препарата служат основными критериями предпочтения антидепрессанта [1]. Вместе с тем круг поиска прогностических факторов, способствующих дифференцированному подходу к назначению тимоаналептика, продолжает расширяться [2].

По мнению ряда исследователей, оценка нейропсихологических и психофизиологических показателей может не только способствовать пониманию биологических причин, лежащих в основе депрессивных расстройств, но и содействовать разработке и внедрению более эффективных терапевтических подходов [5–8].

Использование психофизиологических методов исследования когнитивных способностей (памяти и внимания), психомоторной и нейродинамической координации, а также вегетативной регуляции позволя-

ет объективно описывать изменения функциональных систем у больных с депрессивными расстройствами до и в процессе терапии.

Целью настоящего исследования явилось выявление психофизиологических особенностей действия антидепрессантов и разработка рекомендаций по их дифференцированному применению больными с депрессивными расстройствами.

Материал и методы

В исследование, проведенное в Отделе пограничной психиатрии ГНЦССП им. В.П. Сербского на базе Московской клинической психиатрической больницы № 12, были включены 80 пациентов с депрессивным эпизодом легкой или средней степени тяжести (по критериям МКБ-10) в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст — $37,2 \pm 7,7$ года).

Критериями исключения стали органические поражения ЦНС, расстройства психического развития, шизофрения, смешанные аффективные эпизоды, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, острые или хронические (в стадии обострения) соматические и неврологические заболевания, наличие противопоказаний к назначению антидепрессантов, а также высокая плацебореактивность

после однократного приема плацебо. В изучаемом контингенте больных преобладали женщины (71,3 %). Пациентам проведена монотерапия одним из трех антидепрессантов, различных по химической структуре и механизму действия: 30 (37,5 %) пациентов получали amitriptyline — трициклический антидепрессант, блокирующий обратный захват серотонина и норадреналина; 26 (32,5 %) принимали fluoxetine — селективный ингибитор обратного захвата серотонина; 24 (30,0 %) пациента — maprotiline, тетрациклический антидепрессант, тормозящий преимущественно обратный захват норадреналина.

Психофизиологический статус пациентов оценивался трижды: до начала терапии антидепрессантами (фоновое исследование), после приема разовой однократной дозы препарата и в конце терапии — на 48–56-й день приема тимоаналептика. Исследования проведены на базе компьютеризированных систем психофизиологической диагностики человека КПФК-99 ПСИХОСОМАТ и ВНС-СПЕКТР. Параметры когнитивных способностей исследуемого контингента оценивались с помощью автоматизированных вариантов тестов “Память на числа” и “Арифметические вычисления” для оценки кратко-

срочной (КП) и оперативной памяти (ОП); тестов “Корректурная проба с кольцами Ландольта” и “Красно-черная таблица Шульца–Платонова” для оценки произвольного (ПВ) и непроизвольного внимания (НВ). Посредством методики по изучению статической (тремор покоя – ТП) и динамической (тремор напряжения – ТН) тремометрии, теппинг-теста (ТТ) и пробы на определение реакции на движущиеся объекты (РДО) оценивались психофизиологические характеристики психомоторной и нейродинамической координации. Вегетативный статус больных изучался с помощью комплекса ВНС-СПЕКТР путем оценки RR-кардиоинтервалографии характеристик тонуса и реактивности вегетативной нервной системы. Также производился расчет индекса симпатической-парасимпатической напряженности (ИСПН).

Математическая обработка данных осуществлялась в компьютерной программе STATISTICA.

Результаты исследования

Первоначально данные фоновых психофизиологических исследований (15 показателей) всех включенных пациентов подверглись кластерному анализу, в результате которого было выделено три следующие группы больных, отличающихся по ведущим психофизиологическим нарушениям: эмоционально-моторным (ЭМ), эмоционально-когнитивным (ЭК) и

Рис. Психофизиологические профили пациентов с депрессией



эмоционально-вегетативным (ЭВ; см. рисунок).

Значения показателей представлены в стандартизованных величинах (z-стандартизация).

Пациенты группы ЭМ (38,8 %) характеризовались прежде всего психомоторной заторможенностью, проявлявшейся психофизиологически редукцией параметров краткосрочной и оперативной памяти, ухудшением непроизвольного и произвольного внимания (значительное увеличение времени выполнения теста Шульца–Платонова), снижением скоростных возможностей двигательного анализатора (уменьшение числа касаний в ТТ), усилением процессов торможения психомоторной активности (преобла-

дание запоздалых реакций при выполнении теста РДО), ухудшением координации в форме некоторого усиления частоты ТП, так и ТН. По данным вариационной кардиоинтервалографии у пациентов отмечена выраженная парасимпатикотония, о чем свидетельствует снижение частоты сердечных сокращений и регресс ИСПН.

В группе ЭВ (30,0 %) пациенты отличались повышенной вегетативной реактивностью, что проявлялось ухудшением показателей психомоторной нейродинамической координации в виде значительного роста частоты ТП и ТН (число касаний значительно возрастало, а время касаний резко сокращалось), а также существенным преобладанием опережающих реакций при

Таблица 1. Изменения стандартизованных психофизиологических показателей (Δ) по сравнению с фоном при разовом однократном приеме антидепрессантов

Показатель	Амитриптилин			Мапротилин			Флуоксетин		
	ЭМ	ЭК	ЭВ	ЭМ	ЭК	ЭВ	ЭМ	ЭК	ЭВ
КП-продуктивность	-1,81 *	-1,97 *	-1,74 *	-0,88 *	0,55	0,16	-0,44	0,00	0,75
ОП-продуктивность	1,47 *	-2,37 *	-2,43 *	0,11	0,27	-0,07	0,20	0,07	0,35
НВ-продуктивность	-0,34	-2,14 *	-1,76 *	-0,27	0,32	-0,09	1,73 *	-0,60	0,74
ПВ-продуктивность	-1,29 *	2,81 *	2,69 *	-0,02	-0,11	0,04	-1,97 *	0,76	-0,13
ТП-физиологический	-1,00 *	2,63 *	-1,96 *	1,03 *	0,00	-2,16 *	-0,08	0,00	-2,33 *
ТП-эмоциональный компонент	-1,81 *	0,53	-1,77 *	0,75	-1,74 *	-2,61 *	-0,10	0,00	-2,55 *
ТН-частота касания	-1,43 *	2,52 *	-1,58 *	0,97 *	-0,14	-1,75 *	-0,10	0,00	-2,45 *
ТН-время касания	1,98 *	-2,53 *	1,03 *	-0,29	-0,02	1,89 *	0,11	0,00	2,01 *
ТТ-количество касаний	1,66 *	-3,05 *	1,87 *	-0,01	-0,25	1,91 *	0,03	0,00	2,00 *
РДО-опережающие	-1,64 *	0,32	-1,92 *	0,90 *	-1,95 *	-1,92 *	0,01	0,00	-2,45 *
РДО-запаздывающие	2,27 *	0,96 *	-0,23	-0,33	1,20 *	-0,23	0,00	0,00	-2,10 *
РДО-правильные	-1,71 *	-1,12 *	1,72 *	-0,38	0,99 *	1,72 *	0,11	0,00	2,20 *
ЧСС	1,05 *	-1,55 *	0,00	1,55 *	-0,94 *	-0,38	1,48 *	0,61	1,97 *
ИСПН	0,07	-1,84 *	0,00	1,37 *	-1,36 *	0,03	1,71 *	0,69	2,36 *

* Статистически значимое изменение по сравнению с фоновым исследованием (p ≤ 0,05).

Таблица 2. Изменения стандартизированных психофизиологических показателей (Δ) по сравнению с фоном при курсовом применении антидепрессантов

Показатель	Амитриптилин			Мапротилин			Флуоксетин		
	ЭМ	ЭК	ЭВ	ЭМ	ЭК	ЭВ	ЭМ	ЭК	ЭВ
КП-продуктивность	-1,63 *	-1,94 *	-1,72 *	0,44	0,47	0,09	0,88 *	-0,05	0,83 *
ОП-продуктивность	2,64 *	-1,51 *	-1,57 *	-0,23	0,34	-0,06	0,08	0,14	0,28
НВ-продуктивность	-0,44	-2,21 *	-1,82 *	0,17	0,24	-0,01	2,21 *	-0,63	0,80 *
ПВ-продуктивность	-1,79 *	1,19 *	1,15 *	0,12	-0,09	0,02	-2,06 *	0,96 *	-0,17
ТП-физиологический	-1,60 *	-0,40	-2,25 *	1,53 *	-0,26	-2,20 *	0,06	-0,26	-2,29 *
ТП-эмоциональный компонент	-1,78 *	0,83 *	-1,69 *	0,52	-1,75 *	-2,29 *	-0,02	0,32	-2,60 *
ТН-частота касания	-1,77 *	1,47 *	-1,84 *	0,93 *	-0,01	-2,36 *	0,06	-0,14	-2,56 *
ТН-время касания	2,22 *	-1,91 *	1,18 *	-0,29	-0,19	1,65 *	0,12	-0,19	2,61 *
ТТ-количество касаний	2,49 *	-0,48	2,67 *	0,01	-0,27	1,87 *	-0,09	-0,49	1,96 *
РДО-опережающие	-1,71 *	0,06	-1,97 *	0,88 *	-1,99 *	-1,93 *	0,13	0,32	-2,48 *
РДО-запаздывающие	-2,17 *	1,18 *	-0,15	-0,51	0,94 *	-0,15	0,28	-1,19	-2,37 *
РДО-правильные	2,29 *	2,15 *	2,26 *	-0,32	1,49 *	2,15 *	-0,09	0,64	2,37 *
ЧСС	0,79	-2,22 *	-0,38	2,12 *	-1,21 *	-0,38	2,76 *	0,26	1,78 *
ИСПН	0,14	-1,78 *	0,05	1,75 *	-1,28 *	0,05	2,36 *	0,22	2,00 *

* Статистически значимое изменение по сравнению с фоновым исследованием ($p \leq 0,05$).

выполнении теста РДО. Необходимо подчеркнуть, что среди параметров когнитивных функций снижение кратковременной памяти было наиболее выражено в этой группе пациентов.

Нарушения оперативной памяти и произвольного внимания отмечены среди пациентов группы ЭК (31,3%). Менее характерным для них было снижение КП и НВ. Однако наиболее существенным отличием этой группы больных от двух других было отсутствие негативных изменений в отношении психомоторной координации (показатели тремора и ТТ). Показатели тонуса и реактивности вегетативной нервной системы склонялись в сторону относительной симпатикотонии, т. к. отмечены рост частоты сердечных сокращений и прогрессирование ИСПН.

На фоне приема разовой однократной дозы амитриптилина (25 мг) в группе ЭМ отмечено улучшение параметров психомоторной нейродинамической координации, о чем свидетельствует уменьшение частоты касаний как при тремографии покоя, так и при исследовании ТН. Увеличивалась доля правильных реакций при выполнении РДО, а запоздалых снижалась. Количество касаний в ТТ возрастало. Относительная парасимпатикотония частично компенсировалась (табл. 1). Похожие изменения на фоне приема однократной дозы амитриптилина отмечены и в группе ЭВ.

В группе ЭК, где показатели психомоторной координации исходно были близки к нормальным значениям,

однократное применение амитриптилина приводило к усилению частоты ТП и ТН, а также сокращению касаний в ТТ.

Применение однократной дозы мапротилина (25 мг) практически не оказало существенного влияния на память и внимание во всех трех группах пациентов. Нейродинамическая координация (показатели тремографии) на фоне приема препарата несколько ухудшилась в группе ЭМ, улучшилась в группе ЭВ и гораздо в меньшей степени изменилась в группе ЭК. Наблюдалось улучшение психомоторной активности (число правильных проб РДО) в группах ЭК и ЭВ. Тонус вегетативной нервной системы имел тенденцию к стабилизации.

При применении разовой однократной дозы флуоксетина во всех группах не выявлено существенного влияния на память, как кратковременную, так и оперативную. Положительное влияние на внимание наметилось в группах ЭМ и ЭВ, и незначительное отрицательное – в группе ЭК. Особенность действия флуоксетина проявилась в выраженном улучшении нейродинамической координации – уменьшении всех видов тремора и повышении точности выполнения теста РДО в группе ЭВ. Трансформация тонуса вегетативной нервной системы была направлена преимущественно в сторону симпатической активности.

В результате курсовой терапии амитриптилином в группе ЭМ отмечено достоверное улучшение параметров

ОП и ПВ, улучшились показатели психомоторной нейродинамической координации, о чем свидетельствуют снижение частоты касаний, прирост количества ударов при выполнении ТТ, снижение количества опережающих реакций и повышение числа правильных реакций при выполнении РДО (табл. 2).

В группе ЭК отмечено ухудшение параметров КП и ОП, снижение показателей НВ. Ухудшились показатели ТН, не изменились характеристики ТТ, увеличилось число как правильных, так и запаздывающих реакций при выполнении РДО. Выявлена относительная парасимпатикотоническая регуляция вегетативной системы.

Действие амитриптилина в группе ЭВ проявилось достоверным ухудшением внимания. Тем не менее улучшились параметры ТП и ТН, о чем свидетельствует снижение частоты касаний. Показатели ТТ имели позитивную динамику – повысилось количество ударов. При выполнении РДО отмечен рост правильных реакций. Вегетативный тонус менялся несущественно.

На фоне курсового применения мапротилина параметры памяти и внимания не претерпели существенных изменений ни в одной из трех групп. В группе ЭМ отмечено ухудшение ТП и ТН, а также увеличение доли опережающих реакций в тесте РДО. Тонус и реактивность ВНС трансформировались в сторону симпатикотонии. Напротив, в группе ЭК и ЭВ улучшились показатели эмоционального

компонента ТП и увеличилась доля правильных реакций РДО. В группе ЭВ отмечен рост числа ударов при выполнении ТТ.

Курсовой прием флуоксетина положительно отразился на КП и внимании пациентов в группах ЭМ и ЭВ. В то же время параметры психомоторной нейродинамической координации не претерпевали в группах ЭМ и ЭК значимых изменений. Только в группе ЭВ имело место значительное улучшение физиологического и эмоционального компонентов ТП, нормализация показателей ТН, улучшение выполнения ТТ и увеличение доли правильных реакций при выполнении РДО.

Обсуждение

Кластерный анализ параметров памяти, внимания, нейродинамической координации и вегетативного тонуса у больных с депрессивными расстройствами показал, что эти пациенты имеют различные статусы психофизиологических показателей. В настоящем исследовании удалось выделить три психофизиологических профиля – т. н. эмоционально-моторный, характеризующийся преимущественно психомоторной ретардацией, эмоционально-вегетативный, больше проявляющийся психомотор-

ным возбуждением, и эмоционально-когнитивный, включающий когнитивные нарушения в отсутствие выраженных психомоторных отклонений. Следует отметить, что выделенные психофизиологические профили в определенной степени соотносятся с психопатологическими проявлениями депрессии, отражая преобладание гиподинамического, когнитивного или соматического компонента в структуре депрессивного синдрома.

Анализ влияния разных групп антидепрессантов на параметры психофизиологического статуса пациентов показал, что действие каждого из препаратов соотносится как с различиями в механизме фармакологической активности, так и с представленной типологией психофизиологических состояний. Так, amitриптилин, несмотря на негативное воздействие на КП, характеризуется наиболее широким спектром значимых влияний, включающим улучшение ОП, ПВ и психомоторной нейродинамической координации. Особенно благоприятно действие препарата проявляется в группах ЭМ и ЭВ. Мапротилин не оказывает существенного влияния, в т. ч. негативного, на память и внимание, улучшая при этом показатели

психомоторной нейродинамической координации, что может быть успешно использовано при лечении пациентов группы ЭК и ЭВ. Из трех препаратов флуоксетин наилучшим образом действует на КП в группах ЭМ и ЭВ, а его превосходящее влияние на нейродинамическую координацию и психомоторную активность при ЭВ-профиле делает его предпочтительным при терапии депрессии у данной группы больных.

При сопоставлении результатов однократного приема антидепрессантов и их курсового применения выявляются схожие тенденции, характерные для действия препаратов на психофизиологические показатели у разных групп пациентов. Это позволяет использовать психофизиологическое исследование однократного приема в качестве дифференциального предиктора эффективности и переносимости антидепрессивной терапии.

На основании анализа полученных данных можно сделать вывод о том, что оценка психофизиологического статуса может быть использована для типологизации состояния больных с депрессивными расстройствами и позволяет оптимизировать выбор адекватной терапии соответствующего контингента пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Канаева Л.С., Ибрагимов Д.Ф., Люпаева Н.В. Некоторые клинические предикторы эффективности терапии антидепрессантами больных с депрессивными расстройствами (аналитический обзор, часть 1) // Психиатрия и психофармакотерапия 2003. Т. 5. № 3.
2. Аведисова А.С., Канаева Л.С., Ибрагимов Д.Ф., Люпаева Н.В. Неспецифические, психологические и биологические предикторы эффективности терапии антидепрессантами больных с депрессивными расстройствами (аналитический обзор, часть 2) // Психиатрия и психофармакотерапия 2003. Т. 5. № 4.
3. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб., 1995. 568 с.
4. Смулевич А.Б. Клинико-фармакологические эффекты антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия (Приложение). 2003. № 1. С. 3–6.
5. Bruder GE, Tenke CE, Stewart JW, et al. Predictors of Therapeutic Response to Treatments for Depression: A Review of Electrophysiologic and Dichotic Listening Studies. *CNS Spectrums* 1999;9:30–36.
6. Bruder GE, Stewart JW, Tenke CE, et al. *Electroencephalographic and Perceptual Asymmetry Differences between Responders and Nonresponders to an SSRI Antidepressant. Biol Psychiatry* 2001;49: 416–25.
7. Kemp AH, Gordon E, Rush AJ, et al. Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures. *CNS Spectrums* 2008;13:1 066–86.
8. Papakostas GI, Fava M. Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:439–51.