

Возможные перспективы комбинированного назначения антидепрессантов и антиоксидантов у пациентов неврологического профиля

М.В. Путилина , <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Н.В. Теплова, <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>, teplova.nv@yandex.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Антидепрессанты (АД) – группа препаратов, действие которых заключается преимущественно в стимуляции нейромедиаторных систем (дофаминергической, серотонинергической и норадренергической). Неврологи назначают их для лечения постинсультной и других депрессий, хронических болевых синдромов, нейропатической боли, панических атак, коррекции постковидного синдрома, для профилактики мигрени, при болезни Паркинсона и нейродегенеративных заболеваниях, в т. ч. болезни Альцгеймера. Однако даже при правильно подобранной терапии у многих людей с депрессивным расстройством могут сохраняться субсиндромальные симптомы, полная ремиссия бывает кратковременной, поэтому существует необходимость использования других терапевтических подходов. Сочетание двух или более антидепрессантов может воздействовать на различные нейрохимические пути, усиливая в то же самое время риск побочных эффектов и развития резистентности. Следовательно, поиск альтернативных методов лечения является актуальным, а окислительный стресс представляется интересной терапевтической мишенью. Совместное применение АД и антиоксидантов, вероятно, может обеспечить эффективный и безопасный подход к усилению антидепрессивного эффекта путем синергического усиления определенной активности антидепрессанта (например, усиление ингибирования обратного захвата моноаминов) или за счет суммирования фармакологических эффектов, таких как коррекция содержания нейротрансмиттеров и снижения повреждающего действия активных форм кислорода. Есть ряд клинических исследований, доказывающих эффективность комбинированного применения антиоксидантов и антидепрессантов. Так, в группе пациентов, получавших комбинацию антиоксидантов и антидепрессантов/противотревожных препаратов лучше происходит регресс симптоматики и выраженности депрессии, что, вероятно, свидетельствует о пользе адъювантной антиоксидантной терапии с регулярным психотропным лечением. Использование комбинированных препаратов в комплексной терапии с АД представляется перспективным направлением и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: депрессия, окислительный стресс, нейровоспаление, коморбидные пациенты, комбинированные препараты, адъювантная терапия

Для цитирования: Путилина МВ, Теплова НВ. Возможные перспективы комбинированного назначения антидепрессантов и антиоксидантов у пациентов неврологического профиля. *Медицинский совет*. 2023;17(21):80–87. <https://doi.org/10.21518/ms2023-376>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possible prospects for the combined administration of antidepressants and antioxidants in neurological patients

Marina V. Putilina , <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Natalya V. Teplova, <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>, teplova.nv@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Antidepressants (ADs) are a group of drugs whose action primarily consists of stimulating neurotransmitter systems (dopaminergic, serotonergic and noradrenergic systems). Neurologists prescribe them for the treatment of post-stroke and other depression, chronic pain syndromes, neuropathic pain, panic attacks, correction of post-Covid syndrome, for the prevention of migraines, Parkinson's disease and neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. However, even with appropriate therapy, many people with depressive disorder may experience subsyndromal symptoms and complete remission is short-lived, so there is a need to use other therapeutic approaches. Combining two or more antidepressants may target different neurochemical pathways while increasing the risk of side effects and the development of resistance. Therefore, the search for alternative treatments is urgent, and oxidative stress appears to be an interesting therapeutic target. The com-

bined use of AD and antioxidants may provide an effective and safe approach to enhancing antidepressant effects by synergistically enhancing certain antidepressant activities (eg, enhancing monoamine reuptake inhibition) or by additive pharmacological effects, such as adjusting neurotransmitters and reducing the damaging effects of active agents. forms of oxygen. There are a number of clinical studies to prove the effectiveness of the combined use of antioxidants and antidepressants. In the group of patients receiving a combination of antioxidants and antidepressants/anti-anxiety drugs, there was a better regression of symptoms and severity of depression, which probably indicates the usefulness of adjuvant antioxidant therapy with regular psychotropic treatment. The use of combination drugs in complex therapy with blood pressure seems to be a promising direction and requires further study.

Keywords: depression, oxidative stress, neuroinflammation, comorbid patients, combination drugs, adjuvant therapy

For citation: Putilina MV, Teplova NV. Possible prospects for the combined administration of antidepressants and antioxidants in neurological patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):80–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-376>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В неврологической практике при различных заболеваниях широко используют антидепрессанты [1]. Антидепрессанты (АД) – группа препаратов, действие которых преимущественно заключается в стимуляции нейромедиаторных систем (дофаминергической, серотонинергической и норадренергической). Неврологи назначают АД для лечения постинсультной и других депрессий, хронических болевых синдромов, нейропатической боли, панических атак, коррекции постковидного синдрома, для профилактики мигрени, при болезни Паркинсона (БП) и нейродегенеративных заболеваниях, в т. ч. болезни Альцгеймера (БА) [2]. Как правило, первая линия терапии включает селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Трициклические антидепрессанты имеют большое количество побочных эффектов, поэтому они являются препаратами второй линии; препараты норадренергического/дофаминергического действия используются в качестве третьей линии. Однако даже при правильно подобранной терапии у многих людей с депрессивным расстройством могут сохраняться субсиндромальные симптомы, полная ремиссия бывает кратковременной, поэтому существует необходимость использования других терапевтических подходов [3, 4]. Отдельными вопросами являются резистентность к антидепрессантам и наличие отрицательных лекарственных взаимодействий [4]. В этом случае комбинированная терапия АД является наиболее традиционным подходом. Сочетание двух или более антидепрессантов может воздействовать на различные нейрохимические пути, усиливая в то же самое время риск побочных эффектов и развития резистентности [5]. Более новые медицинские стратегии направлены на усиление эффектов, не связанных с нейротрансмиттерами, за счет обеспечения адъювантных преимуществ других лекарственных средств, которые в конечном итоге могут патогенетически воздействовать на механизмы развития депрессии (воспаление, оксидантный стресс), особенно у коморбидных пациентов [6]. Оксидантный стресс играет значительную роль не только в патогенезе депрессии,

но и нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний [7]. Активные формы кислорода и азота модулируют уровни/активность норадреналина, серотонина, дофамина и глутамата [6]. Совместное применение АД и препаратов антиоксидантного ряда, вероятно, может обеспечить эффективный и безопасный подход к усилению антидепрессивного эффекта путем синергического усиления определенной активности антидепрессанта (например, усиление ингибирования обратного захвата моноаминов) или за счет суммирования фармакологических эффектов, таких как коррекция содержания нейротрансмиттеров и снижение повреждающего действия активных форм кислорода (АФК). В мировой литературе описаны клинические исследования, позволяющие оценить эффективность антиоксидантов в качестве усиливающих действие АД [3, 8]. Однако они единичны, поэтому для выработки алгоритма назначения необходимо более подробно остановиться на роли оксидантного стресса и механизмах действия различных антиоксидантов.

РОЛЬ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕПРЕССИИ

Депрессия имеет сложный многофакторный патогенез [8–10]. В последние годы активно изучается роль гипоксии, оксидантного стресса и нейровоспаления [11–14]. Оксидантный стресс (ОС) – биологический процесс, вызванный нарушением нормального баланса между выработкой свободных радикалов (особенно АФК) и эндогенной антиоксидантной защитой, приводящий к нарушению окислительно-восстановительной реакции и молекулярному повреждению.

В организме человека АФК в основном производятся в митохондриях, пероксисомах и эндоплазматическом ретикулеуме, непрерывно генерируясь в результате ферментативных реакций с участием циклооксигеназ, НАДФН, ксантиноксидаз и липоксигеназ. На начальном этапе любой патологии, в т. ч. стресс-индуцированной, в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования [15, 16]. Это ведет к понижению количества аденозинтрифосфата (АТФ), возрастанию содержания аденозиндифосфата

(АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ). Уменьшается коэффициент АТФ/АДФ+АМФ. Снижаются функциональные возможности клетки. На системном уровне усиливается выработка гормонов стресса – катехоламинов и глюкокортикоидов. Причиной негативных последствий для организма в целом и для головного мозга в частности является образование при неполном восстановлении кислорода высокореакционных токсичных свободных радикалов. При этом включаются дополнительные повреждающие механизмы, в т. ч. высвобождение свободных жирных кислот, накопление свободных радикалов, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16]. Поврежденные жирные кислоты, в свою очередь, негативно влияют на мембраны клеток головного мозга. Запускается т. н. «порочный круг» ОС. Оценка влияния ОС проводится с помощью ряда маркеров. Одними из наиболее изученных являются супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза и малоновый диальдегид (МДА/MDA). СОД с ее кофакторами (цинк и медь) катализирует расщепление супероксида на кислород и перекись водорода, которая в физиологических условиях разлагается каталазой. Повышенный уровень СОД наблюдается как реакция организма на повышенные концентрации супероксида [7, 17, 18]. У больных депрессией было описано как повышение, так и снижение активности СОД: в эритроцитах уровень СОД повышен, а в сыворотке и плазме ее уровни снижены, поэтому роль СОД как маркера ОС у пациентов с депрессией противоречива и требует дальнейших исследований [5].

Глутатионпероксидаза (ГПХ) катализирует восстановление пероксидов, включая перекись водорода. ГПХ в нормальных условиях защищает организм от гибели клеток, повреждения ДНК и нейронов [5, 17, 18]. У больных аффективными расстройствами, депрессией и шизофренией выявлено понижение активности ГПХ по сравнению со здоровыми людьми. Снижение активности этого маркера связано с повышенным накоплением АФК и отрицательно коррелирует с тяжестью депрессии и ее автономными симптомами.

Малоновый диальдегид (МДА) ингибирует систему репарации нуклеотидов, в результате чего ДНК становится более восприимчивой к мутациям, что способствует ее разрушению [16–18]. Повышенные уровни МДА способствуют повреждению митохондриальной ДНК, повышению уровней митохондриальных АФК и одновременному снижению естественных антиоксидантов [17]. МДА в сыворотке крови у пациентов с депрессией был значительно выше, чем у здоровых [5].

Не следует забывать, что и дефицит некоторых неферментативных антиоксидантов связан с усугублением тяжести депрессии и тревожности. Описано значительное снижение уровней витамина Е (α-токоферола) у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми людьми [19], у больных депрессией также наблюдалось снижение концентрации аскорбиновой кислоты (витамина С). Его внутривенное введение усиливает эффективность антидепрессантов, и сам витамин С действует как антидепрессант [19]. Клинические прояв-

ления депрессии коррелируют с дефицитом фолиевой кислоты и витамина В12. Их дефицит влияет на метаболизм моноаминов, что может усугубить тяжесть депрессии [20].

Интенсивное воздействие продуктов свободных радикалов на неспецифические мишени способствует дисбалансу в адаптивных путях, таких как ядерный фактор-κВ (NF-κB) и Nrf-2 и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) [11]. Увеличение АФК активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (НРА) и изменяет перенос γ-аминомасляной кислоты и серотонина [21]. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины 6 и 8, активируются NF-κB. Активность этого транскрипционного фактора регулируется уровнями АФК и глутаминовой кислоты. С другой стороны, сам NF-κB повышает уровень окислительного стресса, вызывая воспалительную реакцию [19, 21]. При наличии любого этиологического фактора (курение, соматические и вирусные заболевания, стресс) изменяется нейрогормональный гомеостаз, увеличивая вероятность развития депрессии за счет стимуляции воспаления, апоптоза, нарушения регуляции серотонинергических путей, а также стимулирования митохондриальной дисфункции [13, 14]. Ось НРА реагирует на физические или психологические стрессоры, высвобождая кортикотропин-рилизинг гормон из гипоталамуса, стимулируя адренкортикотропный гормон (АКТГ), активирующий надпочечники для производства глюкокортикоидов и катехоламинов [17]. Высвобождение катехоламинов на пресинаптическом уровне может повышать активность нейронов, что требует дополнительных потребностей в энергетическом субстрате, а в условиях его дефицита усугубляет поражение головного мозга. Дисфункция оси НРА и повышенные уровни экспрессии микроРНК (мРНК) часто наблюдаются у людей с депрессией [18–20]. Длительное воздействие высоких уровней глюкокортикоидов приводит к потере синапсов, гибели нейронов и изменениям в нейрональных дендритах [21]. Увеличение гормонов стресса связано с нарушениями в серотонинергических путях, изменениями объемов гиппокампа и префронтальной коры, а также эпигенетическими активностями BDNF [22, 23]. Выраженность депрессии коррелирует с изменениями пластичности нейронов и уменьшением объема структур головного мозга, что ассоциировано когнитивными и поведенческими нарушениями [7, 10]. Повышенные маркеры воспаления часто связаны с плохим ответом на лечение АД, что позволяет провести определенные патогенетические корреляции: воспаление не просто коморбидно депрессии или является маркером заболевания, но и сама депрессия, даже анамнестическая, связана с метаболическими изменениями, провоцирующими нейровоспаление [6, 10, 19, 24, 25].

Именно поэтому депрессию необходимо рассматривать не только как самостоятельное заболевание, но и как синдром других патологий, таких как болезнь Паркинсона, хроническая боль, нейродегенеративные заболевания, инсульт, т. к. оксидативный стресс является

для них общим патологическим механизмом. Описана связь ОС с депрессией и тревогой у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и артериальной гипертензией [26]. Коморбидные пациенты плохо отвечают на стандартную терапию антидепрессантами и имеют большой риск развития побочных эффектов [27], поэтому поиск альтернативных методов лечения является актуальным, а окислительный стресс представляется интересной терапевтической мишенью. Такая стратегия аугментации (усиления) может быть начата либо в начале лечения, либо позже, когда ответ на монотерапию АД является недостаточным [3].

ВОЗМОЖНЫЕ КОМБИНАЦИИ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ

В настоящее время появляется все больше данных о том, что терапевтическое использование антиоксидантов в качестве усиливающих действие АД при депрессии дает обнадеживающие результаты [28]. Есть ряд клинических исследований, позволяющих доказать эффективность комбинированного применения антиоксидантов и антидепрессантов [29–32]. В группе пациентов, получавших комбинацию антиоксидантов и антидепрессантов/противотревожных препаратов, лучше происходит регресс симптоматики и выраженности депрессии, что, вероятно, свидетельствует о пользе адъювантной антиоксидантной терапии с регулярным психотропным лечением. В литературе описан ряд антиоксидантных соединений в качестве дополнительной терапии депрессии [8, 19, 20, 28]. В доступных источниках есть клинические данные по аугментации АД фолиевой кислотой, метилфолатом, инозитолом, витаминами С и D, комбинацией фолиевой кислоты и витаминов В6 и В12; триптофаном (5-НТ); S-аденозилметионином; комбинациями эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты [19, 33]. Недавнее исследование показало, что модифицированные селеном производные флуоксетина одновременно воздействуют на обратный захват 5-НТ (антидепрессивное действие) и на окислительный стресс, что приводит к многообещающим результатам [34].

Особый интерес вызывает изучение витаминов группы В как антиоксидантов. Они широко используются в неврологической практике, в т. ч. при хронических болевых синдромах [35]. Доказана связь дефицита витаминов В с биполярным расстройством, депрессией, шизофренией, аутизмом, болезнями Альцгеймера и Паркинсона [36, 37]. Витамины группы В действуют как кофакторы для ферментов, которые необходимы для функционирования клеток. Благодаря этой функции они участвуют во многих физиологических процессах, включая обмен глюкозы, жирных кислот, аминокислот и гомоцистеина, метаболизма триптофана, синтеза различных нейротрансмиттеров и нейrogормонов, таких как серотонин, дофамин, адреналин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота, глутамат, D-серин, глицин,

гистамин и мелатонин. Витамины играют важную роль в регуляции проницаемости кишечника, что позволяет при их совместном приеме с другими препаратами уменьшать риск побочных явлений со стороны ЖКТ.

В связи с широким применением трициклических АД и барбитуратов, провоцирующих дефицит витамина В2 (Рибофлавина), особенно актуально его дополнительное назначение при применении вышеописанных препаратов [38]. Рибофлавин является предшественником флавинадениндинуклеотида, заставляет фолатные кофакторы стабилизировать вариант C677T 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T MTHFR), предотвращая вытеснение полиморфным ферментом флавинового кофактора [38]. В2 необходим для синтеза миелина, его недостаток может привести к разрушению последнего. Рибофлавин применяется как лекарство от мигрени уровня доказательности В [39]. При некоторых митохондриальных заболеваниях, таких как множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы, замедляется прогрессирование или манифестация клинической картины при добавлении пищевых добавок с рибофлавином [38]. Эти патологии объединены под одним названием «синдром дефицита переносчика рибофлавина». Терапевтическая эффективность В2 в комплексной терапии выявлена при депрессии, инсульте, рассеянном склерозе, атаксии Фридрейха и болезни Паркинсона [38].

Витамин В3 (ниацинамид) играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, среди которых ишемические и травматические повреждения головного мозга, головная боль, психические расстройства [40]. Имея два витомера (никотиновую кислоту и никотинамид), находится в коферментных соединениях никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ). Коферменты В3 необходимы для энергетической безопасности клетки, они являются субстратами для ферментов, участвующих в сигнальных путях, не связанных с окислительно-восстановительным потенциалом, регулируя при этом экспрессию генов, развитие клеточного цикла, восстановление ДНК. Никотиновая кислота ингибирует мобилизацию свободных жирных кислот, превращение липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липолиз, снижает синтез триглицеридов в печени, секрецию (ЛПОНП), повышает уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), запускает преобразование ЛПНП из мелких плотных частиц в крупные частицы низкой плотности, увеличивает уровень аполипопротеина. Никотинамид влияет на нейрогенез, ускоряя дифференцировку эмбриональных стволовых клеток или нейрональных предшественников. Физиологическая потребность в никотинамиде – 15–20 мг/день. В качестве лекарственного препарата эффективен в лечении традиционной пеллагры в дозировке 300 мг/день. При более высоких концентрациях никотиновая кислота и никотинамид проявляют антидислипидемическое и противовоспалительное действие. Пеллагра имеет специфический симптомокомплекс

«три D» – деменция, диарея, дерматит. Другие сопутствующие проявления включают потерю памяти, депрессию, дезориентацию, головные боли, апатию, усталость, рвоту. Диарея и рвота ухудшают всасывание традиционных ЛС, снижая их эффективность. Учитывая, что многие АД имеют побочные эффекты в виде вышеописанных проявлений, то, вероятно, добавление ВЗ могло бы улучшить ситуацию [41].

Инозитол (В8) подавляет продукцию воспалительных цитокинов с помощью посттранскрипционного механизма, защищает от шока, вызванного эндотоксинами, ингибирует выработку в иммуностимулированных макрофагах и клетках селезенки провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли, интерлейкинов 1, 12, провоспалительного белка-1-альфа, имеет инсулиноподобное действие [33]. Активность инозита обусловлена снижением образования активных форм кислорода, прямым удалением супероксидов, защитой передачи сигналов оксида азота. В нескольких исследованиях выявлена связь В8 с большим депрессивным и биполярным расстройствами: низкие уровни ассоциированы с симптомами депрессии, а высокие уровни – с (гипо) маниакальными симптомами [42].

В двух исследованиях оценивалось использование инозита в качестве дополнительного лечения к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с биполярным расстройством. Благодаря своим физиологическим характеристикам инозитол был предложен не только как возможный антидепрессант, но и как молекула, способная противодействовать побочным эффектам вальпроатов [33].

При назначении витаминов группы В следует помнить, что для достижения максимального лечебного эффекта они, как правило, работают синергично, т. е. ни один из них не может быть заменен другим. Так, В1 в основном необходим в качестве антиоксиданта, витамин В6 в первую очередь задействован в нейротекторной, а витамин В12 – в регенерирующей миелин роли [43, 44]. Именно поэтому в комплексе с АД целесообразно использовать комбинированные препараты группы В, которые могут быть усилены производными янтарной кислоты, т. к. сукцинаты обладают выраженным антиоксидантным и анксиолитическим эффектом [45, 46].

Недавнее исследование комплексного препарата Цитофлавин® (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) в терапии постинсультной депрессии продемонстрировало высокую эффективность комбинации с флувоксамином по сравнению с монотерапией АД [32]. Кроме того, Цитофлавин® хорошо зарекомендовал себя как корректор астенических и нейромедиаторных нарушений, в т. ч. у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией [32, 47–50]. Преимущества этого лекарственного средства заключаются в синергичных механизмах действия его компонентов. Количество янтарной кислоты, содержащейся в препарате Цитофлавин®, в три раза выше, чем в наиболее часто используемых сукцинатах, что позволяет

фосфорилировать больше белков, усиливать кислородоотдачу тканям и активнее улучшать клеточное дыхание. В клиническом плане это позволяет иметь свой определенный антидепрессивный эффект [47]. Все составляющие компоненты препарата Цитофлавин® потенцируют физиологические эффекты друг друга: инозин подавляет продукцию воспалительных цитокинов с помощью посттранскрипционного механизма, защищает от шока, вызванного эндотоксинами, ингибирует выработку в иммуностимулированных макрофагах и клетках селезенки провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли (TNF) альфа, интерлейкина (IL) -1, интерлейкина (IL) -12, макрофагов, провоспалительного белка-1-альфа и интерферона (ИФН) гамма. Никотинамид обладает мощным иммуномодулирующим действием, является модулятором нескольких провоспалительных цитокинов. Рибофлавин обладает способностью подавлять активность ядерного фактора каппа В (NF-κB), проявляя противовоспалительное свойство. Фактически он может ингибировать хомотрипсиноподобную и трипсиноподобную протеасомную активность, что приводит к снижению протеасомной элиминации убихинированного Р-Iκ (фосфорилированный ингибитор каппа), ингибированию ядерной транслокации NF-κ, подавлению активации NF-κB и ее последствий в виде фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и производства оксида азота NO. Окисление дигидрорибофлавина, восстановленного рибофлавина, с образованием окисленного рибофлавина, дезактивирует ПОЛ, усиливая антиоксидантные свойства.

Проведенное в 2021 г. многоцентровое плацебо-контролируемое исследование «ЦИЛИНДР» подтвердило высокую эффективность препарата в лечении пациентов с диабетической полинейропатией, что позволило включить эту нозологию как новое показание в инструкцию по медицинскому применению к препарату Цитофлавин® [51]. Терапия проводилась в два этапа: в/в инфузии препарата Цитофлавин® или плацебо в течение 10 сут. и последующий пероральный прием в течение 75 сут. Было выявлено достоверное снижение частоты и выраженности симптомов диабетической полинейропатии, оцениваемых по шкале Total Symptom Score (TSS): изменение общего балла по шкале TSS в группе препарата составило 2,65 балла, в группе плацебо – 1,73 балла ($p < 0,001$). Достоверное улучшение по компонентам шкалы TSS «парестезии» и «онемение» наблюдалось уже к окончанию инфузионной терапии и сохранялось в течение 12 нед. перорального приема; к концу курса лечения отмечалось достоверное уменьшение симптомов и по компоненту «жжение». Цитофлавин®, согласно инструкции, совместим с АД (феварин, дулоксетин, венлафаксин).

Таким образом, препарат Цитофлавин®, обладая противовоспалительным, антиоксидантным и антигипоксантным действием, а также собственным антидепрессивным эффектом, оказывает положительное влияние на ОС и компоненты нейропатической боли. Высокий профиль безопасности и отсутствие негативных

лекарственных взаимодействий с АД делает его перспективным препаратом в комплексной терапии пациентов с депрессивными расстройствами и хроническим болевым синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Депрессивные расстройства при широкой распространенности в общей популяции имеют, как правило, тяжелое течение и трудно поддаются коррекции, поэтому изучение патогенетических механизмов заболевания поможет выработать новые терапевтические

стратегии, которые значительно улучшат качество жизни пациентов. Так как ОС играет важную роль в патогенезе депрессии, назначение антиоксидантов, способных противодействовать вредному воздействию высокого уровня окислительного стресса, является многообещающей стратегией лечения. Использование комбинированных препаратов в комплексной терапии с АД, таких как Цитофлавин®, представляется перспективным направлением и требует дальнейшего изучения.

Поступила / Received 04.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2023

Принята в печать / Accepted 29.09.2023

Список литературы / References

- Парфенов ВА. Применение антидепрессантов в неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):4–9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-4-9>.
- Parfenov VA. The use of antidepressants in neurological practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-4-9>.
- Романов ДВ, Петелин ДС, Волеь БА. Депрессии в неврологической практике. *Медицинский совет*. 2018;1(1):38–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-38-45>.
- Romanov DV, Petelin DS, Volel BA. Depression in neurological practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;1(1):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-38-45>.
- Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, Ng CH. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):575–587. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15091228>.
- Мосолов СН, Малин ДИ, Рывкин ПВ, Сычев ДА. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;(S1):2–35. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>.
- Mosolov SN, Malin DI, Ryvkin PV, Sychev DA. Psychotropic Drugs Interaction. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2019;(S1):2–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>.
- Kotzaeroglou A, Tsamesidis I. The Role of Equilibrium between Free Radicals and Antioxidants in Depression and Bipolar Disorder. *Medicines (Basel)*. 2022;9(11):57. <https://doi.org/10.3390/medicines9110057>.
- Путилина МВ. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(6):86–92. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/6/031997-72982014616>.
- Putilina MV. Anxiety-depressive disorders and stroke: possible etiopathogenetic correlations. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(6):86–92. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/6/031997-72982014616>.
- Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today*. 2020;25(7):1270–1276. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.001>.
- Mazloom Z, Ekramzadeh M, Hejazi N. Efficacy of supplementary vitamins C and E on anxiety, depression and stress in type 2 diabetic patients: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Pak J Biol Sci*. 2013;16(22):1597–1600. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2013.1597.1600>.
- Путилина МВ, Федин АИ. Постинсультная депрессия, возможности терапии у больных в остром периоде инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;(1):6–9. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_1_2005_06.pdf.
- Putilina MV, Fedin AI. Post-stroke depression, possibilities of therapy in patients in the acute period of stroke. *Atmosfera. Nervnye Bolezni*. 2005;(1):6–9. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_1_2005_06.pdf.
- Burtscher J, Niedermeier M, Hüfner K, van den Burg E, Kopp M, Stoop R et al. The interplay of hypoxic and mental stress: Implications for anxiety and depressive disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;138:104718. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104718>.
- McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2018;125:15–24. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042>.
- Zhou S, Chen R, She Y, Liu X, Zhao H, Li C, Jia Y. A new perspective on depression and neuroinflammation: Non-coding RNA. *J Psychiatr Res*. 2022;148:293–306. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.02.007>.
- Gorlova A, Svirin E, Pavlov D, Cespuaglio R, Proshin A, Schroeter CA et al. Understanding the role of oxidative stress, neuroinflammation and abnormal myelination in excessive aggression associated with depression: Recent input from mechanistic studies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):915. <https://doi.org/10.3390/ijms24020915>.
- Correia AS, Cardoso A, Weil N. Oxidative stress in depression: association with stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis, and synaptic plasticity. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):470. <https://doi.org/10.3390/antiox12020470>.
- Путилина МВ. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
- Putilina MV. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(10):122–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
- Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):852. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>.
- Findikli E, Camkurt MA, İzci F, Karaaslan MF, Findikli HA, Sümer P, Kurutaş EB. The Diagnostic Value of Malondialdehyde, Superoxide Dismutase and Catalase Activity in Drug Naïve, First Episode, Non-Smoker Generalized Anxiety Disorder Patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(1):88–94. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.1.88>.
- Путилина МВ. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *РМЖ*. 2011;19(9):569–573. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rasstroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga.
- Putilina MV. Modern ideas about the treatment of anxiety and depressive disorders in chronic cerebral ischemia breast cancer. *RMJ*. 2011;19(9):569–573. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rasstroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga.
- Madireddy S, Madireddy S. Therapeutic Interventions to Mitigate Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress-Induced Damage in Patients with Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1844. <https://doi.org/10.3390/ijms23031844>.
- Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Garrote-Rojas D, Gutiérrez-Rojas L, Carretero MD, Correll CU. Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls. *Bipolar Disord*. 2021;23(2):117–129. <https://doi.org/10.1111/bdi.12980>.
- Hinds JA, Sanchez ER. The Role of the Hypothalamus – Pituitary – Adrenal (HPA) Axis in Test-Induced Anxiety: Assessments, Physiological Responses, and Molecular Details. *Stresses*. 2022;2(1):146–155. <https://doi.org/10.3390/stresses2010011>.

22. Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, León-Caballero J, Solmi M, Stubbs B et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord.* 2017;19(2):84–96. <https://doi.org/10.1111/bdi.12490>.
23. Belleau EL, Treadway MT, Pizzagalli DA. The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. *Biol Psychiatry.* 2019;85(6):443–453. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.031>.
24. Andreazza AC, Wang JF, Salmasi F, Shao L, Young LT. Young Specific sub-cellular changes in oxidative stress in prefrontal cortex from patients with bipolar disorder. *J Neurochem.* 2013;127(4):552–561. <https://doi.org/10.1111/jnc.12316>.
25. Correll CU. Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls. *Bipolar Disord.* 2021;23(2):117–129. <https://doi.org/10.1111/bdi.12980>.
26. Путилина МВ. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(9):124–128. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/9/031997-72982014923>.
27. Riveros ME, Ávila A, Schruers K, Ezquer F. Antioxidant Biomolecules and Their Potential for the Treatment of Difficult-to-Treat Depression and Conventional Treatment-Resistant Depression. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(3):540. <https://doi.org/10.3390/antiox11030540>.
28. Gautam M, Agrawal M, Gautam M, Sharma P, Gautam AS, Gautam S. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian J Psychiatry.* 2012;54(3):244–247. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.102424>.
29. Amr M, El-Mogy A, Shams T, Vieira K, Lakhan SE. Efficacy of vitamin C as an adjunct to fluoxetine therapy in pediatric major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutr J.* 2013;12(1):31. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-31>.
30. Nemets B, Mishory A, Levine J, Belmaker RH. Inositol addition does not improve depression in SSRI treatment failures. *J Neural Transm (Vienna).* 1999;106(7–8):795–798. <https://doi.org/10.1007/s007020050200>.
31. Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Total, dietary, and supplemental vitamin C intake and risk of incident kidney stones. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3):400–407. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.005>.
32. Trofimova SA, Balunov OA, Dubinina EE. Oxidative Stress and Poststroke Depression. *Neurosci Behav Physiol.* 2021;51:298–302. (In Russ.) <https://doi.org/10.1007/s11055-021-01071-9>.
33. Concerto S, Chiarenza S, Di Francesco A, Natale A, Privitera I, Rodolico A et al. Neurobiology and the use of inositol in psychiatry: a narrative review. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(2):1762–1778. <https://doi.org/10.3390/cimb45020113>.
34. Ribaud G, Bortoli M, Witt CE, Parke B, Mena S, Oselladore E et al. ROS-Scavenging Selenofluoxetine Derivatives Inhibit *In Vivo* Serotonin Reuptake. *ACS Omega.* 2022;7(10):8314–8322. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05567>.
35. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5–13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>.
36. LeBlanc J (ed.). Several Dosage Forms Containing Vitamin B and Their Use in Therapy. In: *B-Complex Vitamins – Sources, Intakes and Novel Applications.* IntechOpen; 2021.
37. Mahdavi F, Hosseinzadeh M, Salehi-Arbargouei A, Mirzaei M, Vafa M. Dietary intake of B vitamins and their association with depression, anxiety, and stress symptoms: A cross-sectional, population-based survey. *J Affect Disord.* 2021;288:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.055>.
38. Plantone D, Pardini M, Rinaldi G. Riboflavin in Neurological Diseases: A Narrative Review. *Clin Drug Investig.* 2021;41(6):513–527. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01038-1>.
39. Thompson DF, Saluja HS. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(4):394–403. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12548>.
40. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):974. <https://doi.org/10.3390/ijms20040974>.
41. Amira Md Ali, Amin OH. So Antidepressant Drugs have Serious Adverse Effects, but what are the Alternatives? *Nov Appro Drug Des Dev.* 2018;4(3):555636. <https://doi.org/10.19080/NAPDD.2018.04.555636>.
42. Mukai T, Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(1):55–63. <https://doi.org/10.1002/hup.2369>.
43. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5–13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>.
44. Путилина МВ. Применение комплекса витаминов группы В, холина и инозина при хронической боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(4):114–119. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123041114>.
45. Путилина МВ. A complex of B vitamins, choline and inosine in the treatment of chronic pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(4):114–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123041114>.
46. Volchegorskii IA, Izarovskii BV, Shamaeva TN, Izarovskaia IV. An effect of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives on the time of reduction of anxiety and depression symptoms in alcohol withdrawal treatment. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2021;121(9):63–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112109163>.
47. Гудкова АН, Осиновская НА, Полунина АГ, Гехт АБ. Исследование влияния цитофлавина на симптомы депрессии и вегетативные нарушения у пациентов с органическим депрессивным расстройством. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(12):50–55. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/12/031997-72982013128>.
48. Гудкова АН, Осиновская НА, Полунина АГ, Гехт АБ. Investigation of the effects of cytoflavin on symptoms of depression and autonomic dysfunction in patients with organic depressive disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013;113(12):50–55. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-va/2013/12/031997-72982013128>.
49. Ким ОВ, Маджидова ЭН, Шарипов ФР. Нейропротекторная терапия при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Российский неврологический журнал.* 2021;26(4):46–49. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-4-46-49>.
50. Kim OV, Madzhidova EN, Sharipov FR. Neuroprotective therapy in chronic cerebrovascular diseases. *Russian Neurological Journal.* 2021;26(4):46–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-4-46-49>.
51. Путилина МВ, Теплова НВ, Байрова КИ, Петрикеева АЕ, Шабалина НИ. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(10):45–51. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110145>.
52. Путилина МВ, Теплова НВ, Байрова КИ, Петрикеева АЕ, Шабалина НИ. The result of prospective randomized study CITADEL – the efficacy and safety of drug Cytoflavin in postcovid rehabilitation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110145>.
53. Маджидова ЭН, Юсупалиев БК, Шарипов ФР, Азимова НМ, Мухаммадсолих ШБ. Эффективность цитофлавина у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний. *Клиническая медицина.* 2020;98(6):456–460. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-456-460>.
54. Madzhidova EN, Yusupaliyev BK, Sharipov FR, Azimova NM, Mukhammadsoilik SB. Effectiveness of cytoflavin in patients with high risk development of cerebrovascular diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020;98(6):456–460. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-456-460>.
55. Строков ИА, Трахтенберг ЮА, Коваленко АЛ. Эффективность и безопасность применения Цитофлавина в терапии диабетической полинейропатии: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования ЦИЛИНДР. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(5):100–107. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123051100>.
56. Strokov IA, Trakhtenberg YuA, Kovalenko AL. Efficacy and safety of Cytoflavin in the treatment of diabetic polyneuropathy: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized CYLINDER study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(5):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123051100>.

Информация об авторах:

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; teplova.nv@yandex.ru

Information about the authors:

Marina V. Putilina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru

Natalya V. Teplova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; teplova.nv@yandex.ru