

Ацетил-L-карнитин при дистимических расстройствах в пожилом возрасте: двойное слепое, мультицентровое, контролируемое рандомизированное исследование в сравнении с флуоксетином*

Giuseppe Bersania¹, Giuseppe Meco², Alessandro Denaro³, Damien Liberati¹,
Chiara Colletti¹, Raffaella Nicolai⁴, Francesco Saverio Bersania², Aleardo Koverech⁵

¹Department of Medical-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Italy;

²Department of Neurology and Psychiatry, Sapienza University of Rome, Italy;

³Department of Neuromotor Rehabilitation, Istituto Chirurgico Ortopedico Traumatologico (ICOT), Latina, Italy;

⁴Corporate R&D Sigma-Tau S.p.A., Pomezia, Italy;

⁵Carnitine Development Dept., Sigma-Tau S.p.A., Pomezia, Italy

Контакты: G.Bersani giuseppe.bersani@uniroma1.it

Введение. Показано, что ацетил-L-карнитин (АЦ-L-К), ацетиловый эфир карнитина, в норме присутствующий в центральной нервной системе и участвующий в метаболических процессах нервной ткани, обладает активностью в различных экспериментальных моделях животных, напоминающих депрессию у человека. Цель исследования — подтвердить антидепрессивное действие АЦ-L-К у пожилых пациентов с дистимическими расстройствами по сравнению с традиционным антидепрессантом флуоксетином.

Материалы и методы. В мультицентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование продолжительностью 7 нед были включены 80 пациентов с диагнозом дистимического расстройства по DSM-IV. Пациенты были разделены на 2 группы: в группе А получали АЦ-L-К и плацебо; в группе Б получали флуоксетин по 20 мг 2 раза в день и плацебо. Клиническая оценка эффекта проводилась 6 раз по нескольким психометрическим шкалам.

Результаты. В группе А отмечено статистически достоверное улучшение по следующим шкалам: HAM-D, HAM-A, BDI и тесту Тулуза—Пьерона. Сопоставление групп А и Б выявило практически одинаковую клиническую динамику.

Обсуждение. Получены одинаковые результаты по эффективности приема АЦ-L-К и флуоксетаина. В связи с пожилым возрастом пациентов предполагается, что положительное влияние АЦ-L-К на настроение может быть связано с улучшением когнитивных симптомов. Различие во времени наступления клинического эффекта (через 1 нед после начала приема АЦ-L-К и через 2 нед от начала приема флуоксетаина) предполагает наличие разных механизмов действия, возможно связанных с быстрой активацией метаболических процессов в нервной ткани.

Ключевые слова: ацетил-L-карнитин, депрессия, флуоксетин, дистимическое расстройство, психометрические шкалы, когнитивные симптомы, гиппокамп, антидепрессанты, нейротрофические факторы, деменция, стресс, нейрогенез

L-Acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: a double-blind, multicenter, controlled randomized study vs. fluoxetine

Giuseppe Bersania¹, Giuseppe Meco², Alessandro Denaro³, Damien Liberati¹,
Chiara Colletti¹, Raffaella Nicolai⁴, Francesco Saverio Bersania², Aleardo Koverech⁵

¹Department of Medical-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Italy;

²Department of Neurology and Psychiatry, Sapienza University of Rome, Italy;

³Department of Neuromotor Rehabilitation, Istituto Chirurgico Ortopedico Traumatologico (ICOT), Latina, Italy;

⁴Corporate R&D Sigma-Tau S.p.A., Pomezia, Italy;

⁵Carnitine Development Dept., Sigma-Tau S.p.A., Pomezia, Italy

Introduction. L-Acetylcarnitine (LAC), the acetyl ester of carnitine naturally present in the central nervous system and involved in several neural pathways, has been demonstrated to be active in various animal experimental models resembling some features of human depression. The aim of the study is to verify whether LAC can have an antidepressant action in a population of elderly patients with dysthymic disorder in comparison with a traditional antidepressant such as fluoxetine.

Methods. Multicentric, double-blind, double-dummy, controlled, randomized study based on a observation period of 7 weeks. 80 patients with DSM-IV diagnosis of dysthymic disorder were enrolled in the study and subdivided into 2 groups. Group A patients received LAC plus placebo; group B patients received fluoxetine 20 mg/die plus placebo. Clinical assessment was performed through several psychometric scales at 6 different moments.

Results. Group A patients showed a statistically significant improvement in the following scales: HAM-D, HAM-A, BDI and Toulouse—Pieron Test. Comparison between the two groups, A and B, generally showed very similar clinical progression.

* European Neuropsychopharmacology 2013;23:1219–25.

Discussion. The results obtained with LAC and fluoxetine were equivalent. As the subjects in this study were of senile age, it is possible to hypothesize that the LAC positive effect on mood could be associated with improvement in subjective cognitive symptomatology. The difference in the latency time of clinical response (1 week of LAC treatment, compared with the 2 weeks' latency time with fluoxetine) suggests the existence of different mechanisms of action possibly in relation to the activation of rapid support processes of neuronal activity.

Key words: L-Acetylcarnitine, depression, fluoxetine, dysthymic disorder, psychometric scales, cognitive symptomatology, hippocampus, antidepressants, neurotrophic factors, dementia, stress, neurogenesis

Введение

Ацетил-L-карнитин (АЦ-L-К) — ацетиловый эфир карнитина, в норме присутствующий в центральной нервной системе и участвующий в различных нейрональных процессах: энергообмене мозговой ткани, метаболизме фосфолипидов, активности нейротрофических факторов и нейрогормонов, морфологии синапсов и работе многих нейротрансмиттеров (Rosca et al., 2009; Jones et al., 2010). АЦ-L-К участвует в ацетилировании структурных белков цитоплазмы и транскрипционных факторов (Pisano et al., 2003; Chiechio et al., 2006; Chiechio et al., 2010), а также в ацетилировании ядерных гистонов, задействованных в модулировании генной экспрессии (Madiraju et al., 2009).

В эксперименте на животных показано, что АЦ-L-К обладает положительным действием при моделировании состояний, сходных с депрессиями у человека (Pulvirenti et al., 1990; Tolu et al., 2002; Masi et al., 2003; Hoefer et al., 2006; Tempesta et al., 1985; Harsing et al., 1992; Bahringer et al., 1994).

Тяжелые стрессы ассоциируются с существенным повышением риска развития депрессии у предрасположенных индивидуумов и активацией гипоталамо-питуитарно-адреналовой оси (ГПА), что свидетельствует о роли перечисленных обстоятельств в запуске патологического процесса. Эти наблюдения заслуживают рассмотрения в соответствии с современными представлениями о патофизиологии депрессии и в связи со значительным процентом пациентов с депрессией, у которых имеются признаки активации ГПА, которая, в свою очередь, ассоциируется с уменьшением объема гиппокампа. На самом деле стресс и глюкокортикоиды непосредственно вызывают нейрональную атрофию, а также снижают устойчивость клеток к воздействию вредных факторов, что приводит к снижению порога процесса гибель/атрофия в ответ на разные физиологические (например, возраст) и патологические изменения.

По данным литературы, АЦ-L-К может предотвращать развитие некоторых нейрохимических эффектов в ответ на стресс. Показано, что регулярный прием АЦ-L-К уменьшает стрессообусловленное снижение связывания фактора роста нервов в мозге крысы (Taglialetta et al., 1994) и улучшает при стрессе контроль ответа ГПА по принципу обратной связи, по крайней мере у пожилых крыс (Angelucci and Ramacci, 1989)

путем восстановления основного уровня кортикостерона при стрессе.

Механизм действия АЦ-L-К при депрессии также может быть связан с влиянием на процесс метаболизма жиров и клеточные мембраны (Pettegrew et al., 2000). АЦ-L-К обладает способностью поддержания групп ацетилирования, необходимых для синтеза жирных кислот, включая омега-3 жирных кислот, которые необходимы для сохранения целостности мембраны (Ricciolini et al., 1998).

Положительный клинический эффект АЦ-L-К связан со снижением содержания в префронтальной коре фосфомоноэстеров [PME (s-tau (c))], являющихся предшественниками мембранных фосфолипидов. Лечение АЦ-L-К также приводит к увеличению уровня префронтального фосфокреатина (Pcr), который коррелирует с изменениями показателей шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression, HDRS) (Pettegrew et al., 2002).

Эффекту АЦ-L-К при депрессии посвящено несколько параллельных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований (Tempesta et al., 1987; Bella et al., 1990; Garzya et al., 1990). Несмотря на то, что в ходе этих исследований использовались различные методологические подходы, включая отбор в исследование пациентов разных групп (например, с большой депрессией, дистимическими расстройствами), полученные результаты предполагают, что АЦ-L-К обладает определенным антидепрессивным действием при широком спектре депрессивных расстройств. Роль АЦ-L-К при депрессиях подтверждается при сравнении АЦ-L-К с другими препаратами, такими как амисульпирид (Zanardi and Smeraldi, 2006). Симптомы поведенческих проявлений тревоги также значительно уменьшаются при приеме АЦ-L-К в сравнении с плацебо (Bella et al., 1990; Fulgente et al., 1990).

Недавние исследования показали, что АЦ-L-К обладает явной зависимой от концентрации нейрогенной активностью в гиппокампе, вызывая дозозависимый эффект дифференцировки стволовых клеток/клеток-предшественников гиппокампа до уровня зрелых нейронов (Valente et al., 2011). Подавление нейрогенеза, а именно пролиферации и дифференцировки нейрональных клеток-предшественников, особенно на уровне зубчатой извилины гиппокампа, в последнее время рассматривается как центральный элемент патогенетического процесса при депрессии. Процесс по-

давления нейрогенеза является обратимым под действием антидепрессантов, в основном в результате увеличения функции такого нейротрофического фактора, как нейротрофный фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Нейродегенеративные процессы, ассоциированные с депрессией, коррелируют с продолжительностью периода без лечения, а также очевидны при хронических формах болезни и особенно ярко выражены у пациентов с сенильными признаками, что связано с физиологическими процессами старения мозга.

На основании вышеизложенных фактов можно построить гипотезу, согласно которой АЦ-L-K обладает непосредственным антидепрессивным эффектом или способностью усиливать ответ на терапию антидепрессантами. Подобный эффект может быть более очевидным у пожилых пациентов, страдающих хроническими формами депрессии, так как процессы подавления нейрогенеза в гиппокампе у них выражены в большей степени, а в клинической картине манифестации депрессии более выражены признаки когнитивного дефицита.

Цель настоящего исследования — определить, обладает ли АЦ-L-K антидепрессивным эффектом при назначении пожилым пациентам, страдающим дистимическими расстройствами и без выраженных когнитивных нарушений, которые могут рассматриваться как деменция. Не исключено, что действие препарата будет более очевидным у пациентов, имеющих хроническое дистимическое расстройство и депрессию меньшей выраженности по сравнению с большой депрессией.

Основная гипотеза состоит в том, что терапия АЦ-L-K, эффект которого продемонстрирован в экспериментальной модели депрессии у животных и в предварительных плацебоконтролируемых исследованиях у людей, окажется эффективной в контролируемом сопоставлении эффективности относительно такого хорошо известного антидепрессанта, каким является флуоксетин.

Экспериментальный протокол

Дизайн исследования

Исследование является мультицентровым, двойным слепым, с двойной маскировкой, контролируемым и рандомизированным.

Цель исследования — оценить у пожилых пациентов с дистимическими расстройствами без выраженных клинических когнитивных нарушений антидепрессивный эффект АЦ-L-K в дозе 1 г 3 раза в день в сравнении с флуоксетином, известным антидепрессантом, в дозе 20 мг 2 раза в день, при пероральном назначении препаратов. Использование флуоксетина в минимальных терапевтических дозах продиктовано возрастом пациентов и малой тяжестью клинического состояния (т.е. пациенты не имели большой депрессии).

Группа получавших только плацебо не рассматривалась, так как в предыдущих исследованиях (Tempesta et al., 1987; Bella et al., 1990; Garzya et al., 1990) уже был продемонстрирован эффект АЦ-L-K. Более того, если пациенты страдают хроническим расстройством, этический комитет нашего отделения не позволяет использовать плацебо у пожилых пациентов.

Продолжительность исследования составила 7 нед, включая 1-ю неделю «входа в исследование» (время оценки В1 и В2) и 6 нед двойного слепого приема препаратов с осмотром на 7, 14 и 28-й день после начала лечения (время оценки S1, S2, S4 и S6).

Основная оценка эффекта терапии состояла в определении снижения признаков депрессии по шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression, HDD) и шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

Пациенты

В исследование включались пациенты с дистимическим расстройством, диагностированным по критериям по DSM-IV.

Критерии включения: 1) возраст > 65 лет; 2) показатели по шкале Гамильтона для оценки депрессии в период 18–45 дней; 3) отсутствие клинически значимых когнитивных нарушений, значение по шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) > 24; 4) образование пациента не ниже общеобразовательной школы.

Пациенты исключались из исследования, если имелось хотя одно из следующих состояний: шизофрения или иное психиатрическое заболевание, диагноз органического ментального синдрома, высказывание суицидальных мыслей; наличие панического расстройства, обсессивно-компульсивное или диссоциативное расстройство.

Кроме того, из исследования исключались пациенты, страдающие такими соматическими заболеваниями, как патология эндокринной системы, почечная и сердечная недостаточность, другие значимые болезни сердца, нарушение функции печени, диабет, лекарственная зависимость, а также все состояния, влияющие на всасывание, метаболизм и выведение лекарственных препаратов.

Клиническая популяция (табл. 1) состояла из 80 больных из 3 центров, 59 женщин и 21 мужчины. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Рандомизация пациентов проводилась с помощью специальной таблицы, генерируемой компьютером в соответствии с критериями исследования: группа А — получающие АЦ-L-K ($n = 41$), 32 женщины и 9 мужчин; группа Б — получающие флуоксетин ($n = 39$), 27 женщин и 12 мужчин.

Обе группы были сопоставимы по исходным данным по каждому из параметров (возрасту, полу, шкале MMSE). За 3 нед до начала исследования все

Таблица 1. Клинические характеристики

Выборка (n = 80)	Группа А (n = 41)	Группа В (n = 39)
Возраст		
среднее	72,23	71,22
стандартное отклонение	9,33	7,83
min	65	65
max	89	93
Пол		
мужчины	9	12
женщины	32	27
Краткая шкала психического статуса		
среднее	26,95	26,77
стандартное отклонение	1,88	2,24
min	24	24
max	30	30

пациенты прекратили принимать какие-либо антидепрессанты.

Терапия в исследовании и сопутствующее лечение

На первой неделе «входа в исследование» все пациенты получали плацебо для того, чтобы выявить пациентов-респондеров, отвечающих на прием плацебо (что означало улучшение состояния минимум на 20 % в первые 7 дней от начала исследования). Начиная с 8-го дня пациенты в группе А получали АЦ-Л-К (саше по 1,0 г) перорально 3 раза в день плюс 1 капсулу плацебо; пациенты в группе В получали 1 капсулу флуоксетина 20 мг 1 раз в день перорально плюс саше с плацебо 3 раза в день.

Все пациенты продолжали принимать назначенные им ранее по другим показаниям лекарства, за исключением противотревожных и снотворных препаратов при условии их приема не менее 1 мес до начала исследования. Во всех остальных случаях антипсихотические препараты и стабилизаторы настроения, холинергические и антихолинергические препараты отменялись. Разрешался прием бензодиазепинов с коротким временем полувыведения при бессоннице на все время исследования в неизменной дозе. Разрешалось продолжать принимать противотревожные ГАМК-А-агонисты, если до включения в исследование пациент принимал их регулярно не менее 1 мес.

Оценка эффективности и безопасности

Для оценки состояния в точке В1 все пациенты получали опросник MMSE для оценки когнитивного статуса. Для оценки эффективности лечения при каждом визите в соответствии с протоколом исследования каждый пациент посещал одного и того же врача. При этом состояние оценивалось по следующим шкалам: шкале Гамильтона для оценки депрессии

Таблица 2. Оценка эффективности и безопасности

Шкала	Время оценки					
	B1	B2	S1	S2	S4	S6
MMSE	x					
HAM-D 21	x	x	x	x	x	x
HAM-A	x	x	x	x	x	x
BDI	x	x	x	x	x	x
CGI	x	x	x	x	x	x
DOTES		x	x	x	x	x
Тест Тулуза—Пьерона	x	x		x		x
Опросник сна	x	x	x	x	x	x

(HAM-D), шкале Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A), оценке общего клинического «впечатления» (Clinical Global Impression, CGI). Пациенты самостоятельно заполняли опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Тест Тулуза—Пьерона проводился для оценки концентрации внимания. Также каждый пациент самостоятельно заполнял опросник оценки сна (выяснялись продолжительность и эффективность сна, а также любые субъективные изменения качества сна).

Для выявления и оценки любых побочных явлений, связанных с получаемым лечением, использовали стандартизованную шкалу учета побочных эффектов DOTES.

Оценка по данной шкале проводилась в баллах по следующим показателям: тяжесть побочных явлений 0–4 (0 – не оценивалась, 1 – отсутствуют, 2 – незначительные, 3 – средней выраженности, 4 – очень тяжелые); возможная связь с получаемым лечением 5–9 (5 – нет связи, 6 – отдаленная связь, 7 – вероятная связь, 8 – возможная связь, 9 – однозначная связь); предпринимаемые действия 0–5 (0 – нет; 1 – повышенная осторожность и наблюдение, 2 – назначение дополнительных препаратов, 3 – доза изменена, 4 – временная отмена лечения, 5 – прекращение лечения) (табл. 2).

Статистический анализ

Для выявления различий между анализируемыми в исследовании группами, получавшими АЦ-Л-К и флуоксетин, использовали t-тест и тест χ^2 при рассмотрении возраста, пола и данных шкалы MMSE соответственно. Методы непараметрической статистики: t-тест для парных выборок, критерий знаковых рангов Вилкоксона (тест Вилкоксона) и критерий Фридмана ANOVA, – использовались для определения направления и выраженности антидепрессивного эффекта АЦ-Л-К и флуоксетина в каждой группе отдельно. Первые 2 теста применялись для сравнения уровня депрессии (по шкалам HAM-D 21, HAM-A и BDI), концентрации внимания (по тесту Тулуза—Пьерона)

и часов сна в выбранных моментах исследования (B1, B2, S1, S2 и S6).

Критерий Фридмана ANOVA использовался для оценки клинических изменений спустя 7 нед лечения обоими препаратами (АЦ-Л-К и флуоксетин) в целом. Тест Манна–Уитни применяли для сравнения шкалы депрессии в группе пациентов, получавших АЦ-Л-К, в каждой точке оценки по сравнению с пациентами, принимавших флуоксетин. Порог достоверности соответствовал $p \leq 0,05$.

Использование нескольких статистических тестов может давать статистическую ошибку 2-го рода; однако малые размеры выборки и поисковая задача исследования не требует проведения коррекции, предусмотренной для коррекции множественных тестов.

Результаты

Анализ эффективности

Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAMD 21)

В группе пациентов, получавших терапию АЦ-Л-К, использованный t-тест для парных данных, не выявил достоверных клинических различий между двумя исходными точками анализа (B1 и B2). При этом было выявлено достоверное различие ($p < 0,001$) между исходными результатами 2-й исходной точки (B2) и оценкой состояния в 1-ю неделю (S1) исследования. На самом деле статистически достоверное общее улучшение состояния было показано в течение всего исследования по всем рассматриваемым клиническим параметрам ($p < 0,001$). Аналогичные результаты показаны при использовании проверочных тестов: по тесту Вилкоксона ($p < 0,001$) и тесту Фридмана ANOVA ($p < 0,001$).

Независимо от того, что клиническое улучшение было отмечено у всех пациентов, включенных в исследование, результаты лечения у пациентов, принимавших флуоксетин, отличались по мере лечения. По данным парного t-теста, первые статистически достоверные различия отмечены на 2-й неделе (B2-S2, $p = 0,003$ и B2-S4, S6, $p < 0,001$), в то время как сравнение исходных данных с показателями на первой неделе исследования не достигали достоверного различия (B2-S1, $p = 0,217$). По тесту Манна–Уитни статистически достоверных различий между группами А и Б на разных временных сроках анализа не выявлено, но при этом отмечено одинаковое снижение показателей для обеих рассматриваемых групп терапии по использованным шкалам (рис. 1).

Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A)

Результаты, полученные при использовании шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A), оказались сходными для обеих рассматриваемых групп пациентов. Уже на первой неделе лечения отмечен очевидный противотревожный эффект АЦ-Л-К (B2-S1, $p = 0,018$), который нарастал и достигал статистической достоверности в последующие недели наблюдения (B2-S1, S2, S4, S6, $p < 0,001$).

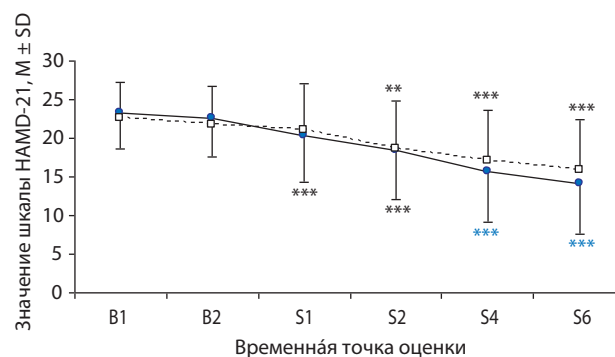


Рис. 1. Результаты оценки состояния по шкале Гамильтона для оценки депрессии HAMD-21 ($M \pm SD$). Пунктирная линия — флуоксетин; сплошная линия — АЦ-Л-К; (** $p < 0,001$, *** $p < 0,001$, парный t-тест в сравнении с B2).

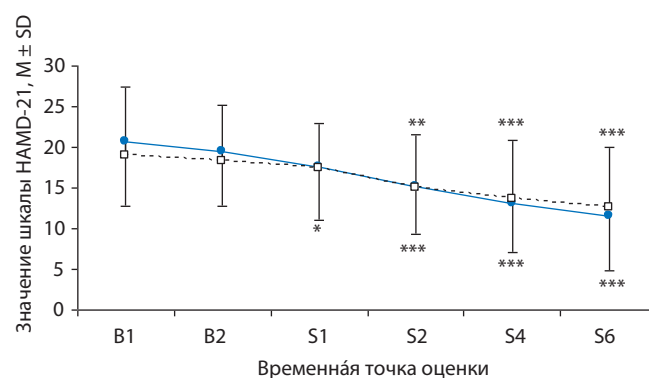


Рис. 2. Результаты оценки состояния по шкале Гамильтона для оценки тревоги HAM-A ($M \pm SD$). Пунктирная линия — флуоксетин; сплошная линия — АЦ-Л-К; (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ парный t-тест в сравнении с B2).

В группе Б достоверные статистические различия показателей были отмечены со 2-й недели. Сопоставление двух групп обнаружило одинаковое нарастание клинического улучшения во времени (рис. 2).

Шкала депрессии Бека (BDI)

При проведении статистического анализа с использованием t-теста для парных выборок в группе пациентов, получавших АЦ-Л-К, не было выявлено достоверных различий относительно исходных показателей. При этом достоверное улучшение было отмечено при сравнении B2-S1 ($p = 0,004$). Факт наблюдаемого улучшения подтверждался на протяжении всего исследования. В группе пациентов, получавших флуоксетин, отмечен аналогичный прогресс улучшения, выявленный при использовании шкалы оценки депрессии Гамильтона (HDRS), что подтверждалось различием в клиническом эффекте во времени по сравнению с пациентами, принимавшими АЦ-Л-К. При использовании теста Манна–Уитни не было выявлено статистически достоверных различий между группами на всех временных этапах анализа, а также не было показано появления более раннего клинического эффекта при приеме АЦ-Л-К относительно флуоксетина (рис. 3).

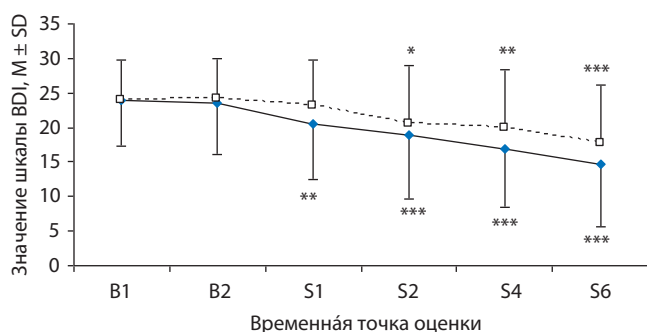


Рис. 3. Результаты оценки состояния по шкале BDI ($M \pm SD$). Пунктирная линия — флуоксетин; сплошная линия — АЦ-Л-К; (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ парный t-тест в сравнении с B2).

Шкала общего клинического впечатления (CGI)

Две отдельные оценки были проведены в соответствии с тяжестью расстройства и степенью улучшения состояния.

В группе А (принимавших АЦ-Л-К) в начале исследования большинство пациентов (66 %) считали себя «болеющими/серьезно болеющими». В конце исследования сходную характеристику уже дали 42,1 % обследованных, в то время как 13,2 % охарактеризовали себя как «поправившиеся», 44,7 % считали себя «практически здоровыми/не совсем здоровыми».

В группе Б (принимавших флуоксетин) 66,7 % пациентов при исходном опросе расценили свое состояние как «болеющие/серьезно болеющие». В конце исследования аналогично оценили состояние 44,5 %, в то время как 11,1 % считали себя «поправившимися» и 36 % — «практически здоровыми/не совсем здоровыми».

В группе А в соответствии со степенью улучшения в точке S6 50 % пациентов отметили «значительное улучшение» и 21,1 % — «незначительное улучшение». В группе Б 41,6 % пациентов в точке S6 отметили «значительное улучшение» и 16,7 % — «незначительное улучшение».

Тест Тулуза–Пьерона

Тест предъявлялся пациентам исходно до начала лечения (B1) и в конце исследования (S6) и в основном использовался для выявления изменения внимания. Были получены данные только для 22 пациентов в группе А (получавших АЦ-Л-К) и 22 больных в группе Б (получавших флуоксетин). При сопоставлении результатов в точке B1 и S6 статистические различия отмечены только в группе А ($p = 0,036$); в группе Б достоверных различий не выявлено ($p = 0,126$).

Опросник сна

Рассматривался только один параметр, а именно продолжительность сна. Увеличение продолжительности сна, выявленное только в группе принимавших АЦ-Л-К и отмеченное со 2-й недели лечения, ассоциировалось со снижением симптомов депрессии.

Это было показано с помощью парного t-теста для средних по двум выборкам, который выявил пер-

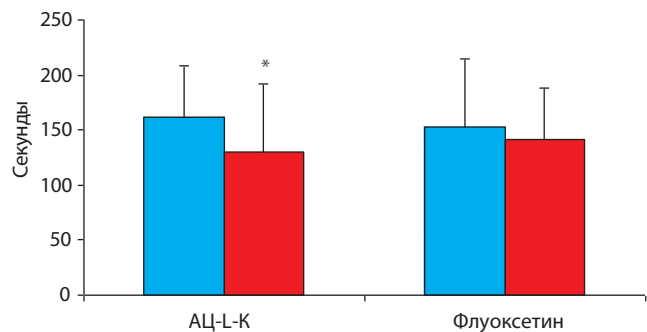


Рис. 4. Тест Тулуза–Пьерона, $M \pm SD$ в секундах

вые статистически значимые изменения относительно исходного состояния уже со 2-й недели лечения (B2-S2, $p < 0,0001$); положительная направленность изменений оставалась неизменной за все время исследования (B2-S4/S6, $p < 0,0001$). Эффект флуоксетина на продолжительность сна не отличался от действия АЦ-Л-К и также отмечался со 2-й недели лечения. Статистических различий между группами А и Б не выявлено.

Анализ безопасности

Анализ побочных явлений и их природы, тяжести и связи с терапией и предпринимаемых мер при наличии побочных явлений проводились с использованием шкалы DOTES. В группе получавших АЦ-Л-К ($n = 41$) только 6 пациентов отметили хоть сколько-нибудь значимые побочные эффекты. Выраженность побочных эффектов, как правило, была незначительной и в основном они описывались как «отдаленные», что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

В противоположность этому в группе получавших флуоксетин у 18 из 39 пациентов были отмечены побочные эффекты, чаще всего бессонница, двигательные нарушения, тошнота и рвота, которые расценивались как результат лечения. Три пациента этой группы прекратили лечение и покинули исследование в связи с побочными эффектами средней степени тяжести или тяжелыми (табл. 3).

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют сделать несколько интересных выводов. Первое: АЦ-Л-К обладает очевидным антидепрессивным эффектом, сходным с результатом приема флуоксетина (даже с учетом небольшой выборки, для того чтобы утверждать об эквивалентной эффективности двух рассматриваемых препаратов). Относительно механизма действия АЦ-Л-К можно предположить, что основным является повышение доступности серотонина, как это показано для флуоксетина, а также участие АЦ-Л-К в процессах нейrogenеза.

Таблица 3. Пациенты с побочными эффектами

Побочные эффекты	АЦ-L-K	Флуоксетин
Тремор	4	8
Тошнота/рвота	4	7
Увеличение моторной активности	2	7
Анорексия/снижение аппетита	1	6
Головная боль	3	4
Диарея	2	4
Головокружение	3	4
Бессонница	2	3
Перевозбуждение / ажитация		2
Потливость		2
Расплывчатость зрения		2
Гипотензия		1
Запоры	3	1
Сухость во рту	1	1
Тахикардия		1
Акатизия		1
Заложенность носа	2	1
Депрессия	2	
Сонливость	2	1
Снижение моторной активности	1	1
Гипертензия	1	
Кожные изменения	1	
Всего побочных эффектов	34	60
Всего пациентов	7	18

Безусловно, следует учитывать, что в исследование были включены пациенты с дистимическим расстройством, которое относится к хроническим расстройствам настроения и которое по тяжести не достигает уровня большой депрессии. Реальный антидепрессивный эффект препарата необходимо документально подтвердить в расширенном клиническом исследовании у пациентов с дистимическими расстройствами. Однако предварительные результаты настоящего исследования с учетом этических аспектов оправдывают выбор модели дистимического расстройства. Полученные результаты в любом случае представляют интерес.

Также следует подчеркнуть, что взятые в исследование пациенты имели преклонный возраст, что определяет их большую чувствительность к депрессивным факторам, а также то, что имеющиеся у них хронические состояния могут накладываться на возрастное снижение когнитивных функций, даже если это не было основным нарушением, анализируемым в исследовании. Это может обуславливать повышение среднего субъективного уровня тяжести аффективных проявлений. Можно предположить, что положительное влия-

ние терапии АЦ-L-K на настроение, возможно, частично связано с улучшением со стороны когнитивной сферы. Различия в латентности клинического ответа симптомов депрессии и тревоги также являются важным показателем при вынесении суждения об эффективности препаратов. Статистическое снижение изменений анализируемых показателей, наблюдаемое уже через 1 нед от начала терапии АЦ-L-K по сравнению с началом эффекта флуоксетина через 2 нед также в этом случае предполагает наличие разных механизмов действия.

В случае АЦ-L-K это в первую очередь касается активации процессов нейрональной активности. Даже если процессы нейрогенеза требуют более продолжительного периода для проявления реального клинического эффекта, сам факт повышения нейрогенеза может играть роль в уменьшении времени ответа на лечение. Полученный результат с позиции клиники оказался неожиданным и, по нашему мнению, до конца не объяснимым и требующим анализа в дальнейших исследованиях.

Различия во влиянии двух рассматриваемых препаратов на концентрацию внимания представляют особый интерес, особенно с учетом того, что положительное действие оказалось статистически достоверным в конце исследования и только у пациентов, принимавших АЦ-L-K. Как уже отмечено выше, эффект на когнитивный компонент депрессии, более выраженный в клинической картине у пациентов с сенильными признаками, предполагает большую роль АЦ-L-K как средства, непосредственно стимулирующего нейрогенез. Возможно, именно это обуславливает преимущество относительно непрямого эффекта обычных антидепрессантов. Концентрация внимания является важным клиническим параметром, ее ослабление — одна из основных причин необходимости назначения антидепрессантов. Иначе говоря, резидуальная резистентность когнитивного дефицита, усугубляющаяся в результате как хронического, так и низкопорогового аффективного расстройства, приводит к повышенному риску повторных обострений заболевания.

Результаты исследования, несмотря на всю предварительность полученных данных, являются обнадеживающими и стимулируют проведение дальнейших исследований терапевтического потенциала АЦ-L-K при депрессивных расстройствах. Однако дизайн исследования (особенно отсутствие группы плацебо) не позволяет оценить конкретный уровень активности АЦ-L-K в качестве антидепрессанта. Безусловно, полученные предварительные результаты у пациентов с дистимическими расстройствами не могут быть основанием для рекомендации расширения использования АЦ-L-K у пациентов с более тяжелыми нарушениями, например при большой депрессии. Однако быстрота развития

клинического эффекта и его влияние на когнитивный компонент предполагает терапевтический потенциал препарата, отличающийся от общеизвестных антидепрессантов. Возможно, пациенты с сенильными признаками с депрессией, как и те, которые были взяты в исследование, могут дать более полный ответ на терапию АЦ-Л-К, особенно с учетом положительного эффекта на связанные с возрастом нарушенные когнитивные функции. Совместное использование АЦ-Л-К и антидепрессантов может способствовать повышению клинического эффекта лечения, что необходимо подтвердить данными клинических исследований.

Источники финансирования исследования

В процессе подготовки данной статьи ни авторы, ни члены их ближайшего окружения не получили никакой финансовой поддержки или дохода.

Участие

Giuseppe Bersani, Giuseppe Meco, Alessandro Denaro и Aleardo Koverech написали протокол и дизайн исследования; Damien Liberati, Chiara Colletti, Raffaella Nicolai и Francesco Saverio Bersani провели литературный поиск, статистический анализ и написали первый вариант статьи. Все авторы в равной мере участвовали в оформлении окончательного варианта статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angelucci L., Ramacci M.T. Hypothalamo-pituitary adrenocortical function in aging: effects of acetyl-L-carnitine. In: Stress, immunity and ageing. A role for acetyl-L-carnitine, 1989.
2. Bahring R., Standhardt H., Arrigoni Martelli E., Grantyn R. GABA-activated chloride currents of Postnatal mouse retinal ganglion cells are blocked by Acetylcholine and Acetylcarnitine: how specific are ion channel in immature neurons. Eur J Neurosci 1994;6,1089–99.
3. Bella R., Biondi R., Raffaele R., Pennisi G. Effect of acetyl-L-carnitine on geriatric patients suffering from dysthymic disorders. Int J Clin Pharmacol Res 1990;10(6):355–60.
4. Chiechio S., Copani A., DePetrìs L. et al. Transcriptional regulation of metabotropic glutamate receptor 2/3 expression by the NF-kappa B pathway in primary dorsal root ganglia neurons: a possible mechanism for the analgesic effect of L-acetylcarnitine. Mol Pain 2006;2:20–8.
5. Chiechio S., Copani A., Zammataro M. et al. Transcriptional regulation of type-2 metabotropic glutamate receptors: an epigenetic path to novel treatments for chronic pain. Trends Pharmacol Sci 2010;31(4):153–60.
6. Fulgente T., Onofrij M., Del Re M.L. et al. L-Acetylcarnitine treatment of senile depression. Clin Trial J 1990;27(3):155–63.
7. Garzya G., Corallo D., Fiore A. et al. Evaluation of the effects of L-Acetylcarnitine on senile patients suffering from depression. Drugs Exp Clin Res 1990;16(2):101–6.
8. Harsing L.G., Sershen H., Toth E. et al. Acetyl-L-carnitine releases dopamine in rat corpus striatum: an in vivo microdialysis study. Eur J Pharmacol. 1992;218(1):117–21.
9. Hoefer M.E., Voskanyan S.J., Koob G.F., Pulvirenti L. Effects of terguride, ropinirole, and acetyl-L-carnitine on methamphetamine withdrawal in the rat. Pharmacol Biochem Behav 2006;83(3):403–9.
10. Jones L.L., McDonald D.A., Borum P.R. Acylcarnitines: role in brain. Prog Lipid Res 2010;49(1):61–75.
11. Madiraju P., Pande S.V., Prentki M., Madiraju S.R. Mitochondrial acetylcarnitine provides acetyl groups for nuclear histone acetylation. Epigenetics 2009;4:399–403.
12. Masi F., Leggio B., Nanni G. et al. Effects of long-term acetyl-L-carnitine administration in Rats-II: Protection against the disrupting effect of stress on the acquisition of appetitive behavior. Neuropsychopharmacology 2003;28(4):683–93.
13. Pettegrew J.W., Levine J., McClure R.J. Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. Mol Psychiatry 2000;5(6):616–32.
14. Pettegrew J.W., Levine J., Gershon S. et al. 31P-MRS study of acetyl-L-carnitine treatment in geriatric depression: preliminary results. Bipolar Disord 2002;4(1):61–6.
15. Pisano C., Pratesi G., Laccabue D. et al. Paclitaxel and cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. Clin Cancer Res 2003;9(15):5756–67.
16. Pulvirenti G., Valerio C., Spadaio F. et al. Acetylcarnitine reduces the immobility of rats in a despair test. Behav Neural Biol 1990;54(2):110–4.
17. Ricciolini R., Scalibastri M., Kelleher J.K. Role of acetyl-L-carnitine in rat brain lipogenesis: implications for polyunsaturated fatty acid biosynthesis. J Neurochem 1998;71(6):2510–17.
18. Rosca M.G., Lemieux H., Hoppel C.L. Mitochondria in the elderly: is acetylcarnitine a rejuvenator? Adv Drug Deliver Rev 2009;61(14):1332–42.
19. Tagliatela G., Navarra D., Cruciani R. et al. Acetyl-L-carnitine treatment increase nerve growth factor levels and choline acetyltransferase activity in the central nervous system of aged rats. Exp Gerontol 1994;29(1):55–66.
20. Tempesta E., Janiri L., Pirrongelli C. Stereospecific effects of acetylcarnitine on the spontaneous activity of brainstem neurones and their responses to acetylcholine and serotonin. Neuropharmacology 1985;24(1):43–50.
21. Tempesta E., Casella L., Pirrongelli C. et al. L-acetylcarnitine in depressed elderly subjects. Across-over study vs placebo. Drugs Exp Clin Res 1987;13(7):417–23.
22. Tolu P., Masi F., Leggio B. et al. Effects of long-term acetyl-L-carnitine administration in rats. Increased dopamine output in mesocorticolimbic areas and protection toward acute stress exposure. Neuropsychopharmacology 2002;27(3):410–20.
23. Valente M., Koverech A., Canonico P., Grilli M.G. Acetyl-L-carnitine, a new pharmacological modulator of adult hippocampal neurogenesis. Program no. 907.22 Poster MM29. 2011 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC, Society for Neuroscience, 2011(online).
24. Zanardi R., Smeraldi E. A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia. Eur Neuropsychopharmacol 2006;16(4):281–7.