

## Сравнительная оценка эффективности фармакотерапии депрессивного расстройства методом количественной фармако-ЭЭГ

О. М. Куделина\*, Ю. С. Макляков, Д. П. Хлопонин, В. Г. Заика, Е. В. Ганцгорн,  
А. В. Сафроненко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Нахичеванский переулок, д. 29, Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация

Своевременная диагностика и эффективная фармакотерапия депрессивных расстройств является актуальной проблемой в медицинской практике. Метод количественной фармако-электроэнцефалографии позволяет дифференцированно оценить эффективность лечения данного аффективного расстройства. **Цель работы:** проведение сравнительного анализа фармакологической активности двух схем лечения соматизированного депрессивного расстройства средней степени тяжести у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта: монотерапии антидепрессантом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — флуоксетином и его комбинированного применения с лекарственным препаратом, содержащим мелатонин. **Методы:** с помощью шкалы Гамильтона (HDRS-17) проводилась оценка степени тяжести депрессивного расстройства у пациентов и эффективности применения обозначенных схем фармакотерапии. Методом количественной фармако-электроэнцефалографии (фармако-ЭЭГ), использовавшимся как до начала лечения, так и на фоне проведения соответствующего режима фармакотерапии, осуществлялся анализ влияния вышеуказанных лекарственных средств на функциональное состояние головного мозга пациентов с депрессивным расстройством. **Результаты:** показано, что комбинация флуоксетина с мелатонином способствует более быстрому регрессу депрессивной симптоматики согласно шкале HDRS-17. Метод количественной фармако-ЭЭГ позволил выявить характерные различия во влиянии флуоксетина при монотерапии или комбинированном применении с мелатонином на биоэлектрическую активность головного мозга пациентов. **Выводы:** проведенный анализ относительного значения мощности ритмов головного мозга пациентов методом количественной фармако-ЭЭГ показал, что восстановление нормальных значений ритмов ЭЭГ на фоне комбинации флуоксетина с мелатонином происходит быстрее, чем при монотерапии флуоксетином, прием которого не привел к полной ремиссии текущего депрессивного эпизода у ряда пациентов при лечении в течение 42 сут.

**Ключевые слова:** депрессивное расстройство; количественная фармако-электроэнцефалография (фармако-ЭЭГ); шкала Гамильтона (HDRS-17); флуоксетин; мелатонин

**Для цитирования:** Куделина ОМ, Макляков ЮС, Хлопонин ДП, Заика ВГ, Ганцгорн ЕВ, Сафроненко АВ. Сравнительная оценка эффективности фармакотерапии депрессивного расстройства методом количественной фармако-ЭЭГ. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(3):179–186. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-179-186>

\***Контактное лицо:** Куделина Оксана Михайловна; kuomi81@mail.ru

## Evaluation of the Efficacy of Depressive Disorders Pharmacotherapy Using Quantitative Pharmaco-EEG

O. M. Kudelina\*, Yu. S. Maklyakov, D. P. Khloponin, V. G. Zaika, E. V. Gantsgorn,  
A. V. Safronenko

Rostov State Medical University,  
29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

Timely diagnosis and efficacious pharmacotherapy of depressive disorders are of immediate concern to the medical practice. The quantitative pharmaco-electroencephalography method enables differential evaluation of the affective disorder treatment efficacy. **The aim of the study** was to perform comparative evaluation of pharmacological activity of two treatment regimens for moderate somatization disorders in patients with gastrointestinal pathology: monotherapy with fluoxetine — an antidepressant of the selective serotonin reuptake inhibitors class, and combination therapy with melatonin-containing medicine. **Methods:** the severity of the depressive disorder and the efficacy of the treatment regimens were assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17). The quantitative pharmaco-electroencephalography (pharmaco-EEG) was used both before and during the treatment to analyse the effect of the medicinal products on the functional state of the brain in the patients with depressive disorder. **Results:** it was shown that the combination of fluoxetine and melatonin results in a more rapid regression of depressive symptoms according to the HDRS-17 scale. The quantitative pharmaco-EEG method helped to reveal specific differences between the effect of fluoxetine as monotherapy and in combination with melatonin on the bioelectrical activity on the patients brain. **Conclusions:** the analysis of the relative power of the patient brain rhythms by pharmaco-EEG demonstrated a more rapid restoration of normal EEG rhythms in the patients who received the combination of fluoxetine and melatonin, than in those patients who received fluoxetine monotherapy which did not result in complete remission of the existing depressive episode in a number of patients after the 42-day treatment course.

**Key words:** depressive disorder; quantitative pharmaco-electroencephalography (pharmaco-EEG); Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17); fluoxetine; melatonin

**For citation:** Kudelina OM, Maklyakov YuS, Khloponin DP, Zaika VG, Gantsgorn EV, Safronenko AV. Evaluation of the efficacy of depressive disorders pharmacotherapy using quantitative pharmaco-EEG. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2018;8(3):179–186. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-179-186>

\*Corresponding author: Oksana M. Kudelina; kuomi81@mail.ru

В настоящее время распространенность депрессивного расстройства (ДР) достаточно высока как в развивающихся, так и в экономически развитых странах. Данная аффективная патология представляет собой весьма серьезное психоэмоциональное расстройство, от которого страдает до 21 % населения в мире [1]. По данным клинических исследований число депрессий среди пациентов соматического профиля составляет 22–33 % и превосходит такое распространенное заболевание, как артериальная гипертензия [2]. Среди хронических соматических заболеваний с рецидивирующим течением ведущее положение занимают заболевания желудочно-кишечного тракта. Эти заболевания могут сопровождаться аффективными расстройствами, способными влиять на формирование и поддержание соматической патологии [3, 4].

Проблема фармакотерапии ДР, несмотря на широкий спектр применяемых антидепрессантов, остается весьма актуальной [5]. Применение лекарственных средств (ЛС) из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в отличие от трициклических антидепрессантов, с практической точки зрения имеет некоторые преимущества: безопасность применения, лучшую переносимость пациентами и возможность направленного действия на причину психического расстройства. На сегодняшний день одним из наиболее значимых представителей СИОЗС является флуоксетин [6].

С целью повышения эффективности фармакотерапии СИОЗС комбинируют с представителями других групп ЛС. В литературе представлены данные о применении антидепрессантов в сочетании с антипсихотиками [7]. Для комбинированной фармакотерапии ДР заслуживает внимания гормон эпифиза мелатонин (МТ), который участвует в процессах неспецифической антистрессорной защиты организма и регулирует циркадные ритмы [8].

Анализ электрической активности головного мозга (ГМ) представляет собой высокоспецифичный инструмент для изучения нейробиологии нарушений психической деятельности при различных патологиях центральной нервной системы [9, 10]. Одним из наиболее информативных методов оценки эффективности действия психотропных средств является количественная фармако-электроэнцефалография (фармако-ЭЭГ). Использование этого неинвазивного метода представляется целесообразным для анализа активности психотропных ЛС и мониторинга эффективности фармакотерапии [11–13].

Цель работы — сравнительный анализ эффективности лечения соматизированного ДР средней степени тяжести современными антидепрессантами, проводимый методом количественной фармако-ЭЭГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 47 человек. Проведение данного исследования было одобрено Локальным независимым этическим комитетом при Ростовском государственном медицинском университете (выписка из протокола № 34 ЛНЭК при РостГМУ от 7 июня 2011 г.).

В контрольную группу К включили потенциально здоровых людей ( $n = 17$ ). Группу Д ( $n = 30$ ) составили пациенты с диагнозом ДР. Выявление ДР производилось при клиническом обследовании в соответствии с критериями классификатора МКБ-10, а тяжесть состояния оценивалась с помощью 17-пунктовой шкалы Гамильтона (HDRS-17).

Далее пациентов группы Д разделили на 2 клинические группы в зависимости от схемы назначенной фармакотерапии: в группе Ф ( $n = 15$ ) пациенты получали флуоксетин (20 мг/сут, однократно), а в группе Ф+М ( $n = 15$ ) флуоксетин (20 мг/сут, однократно) и мелатонин (3 мг/сут, однократно за час до сна).

До начала лечения средний балл по шкале HDRS-17 у пациентов в обеих группах соответствовал ДР средней степени тяжести: в группе Ф —  $19,6 \pm 2,5$  балла, в группе Ф+М —  $19,3 \pm 2,1$  балла.

Пациенты, которые получали какие-либо психотропные лекарственные препараты до начала исследования, в течение семи суток находились в «лекарственном покое» с целью исключения взаимодействия препаратов. Психотерапия не проводилась.

Критериями эффективности проводимой терапии являлись данные HDRS-17 до начала лечения, затем на 14-е, 28-е и 42-е сут приема лекарственного препарата (ЛП), а также результаты количественной фармако-ЭЭГ до приема назначенных ЛП и спустя 42 сут. Электроэнцефалограммы (ЭЭГ) пациентов регистрировали на 8-канальном энцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» (Россия). Анализировали параметр относительного значения мощности (ОЗМ, %) для  $\delta$  (дельта) — (1–4 Гц),  $\theta$  (тета) — (5–7 Гц),  $\alpha$  (альфа) — (8–12 Гц) и  $\beta$  (бета) — (13–30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ. Достоверность различия ОЗМ ЭЭГ-ритмов пациентов в группах К, Д, Ф и Ф+М оценивалась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента при уровнях значимости  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, получавшие флуоксетин в сочетании с мелатонином (группа Ф+М), на 14-е сут лечения отмечали общее улучшение самочувствия, но при этом у них сохранялись жалобы на пониженное настроение. При опросе пациенты жаловались на трудности при засыпании и раннее пробуждение, но частых пробуждений в ночное время они не отме-

чали. Сохранялись жалобы на усталость, слабость, снижение полового влечения, сниженный аппетит или его отсутствие, ощущение тяжести в области желудка, снижение массы тела.

На 28-е сут наблюдения более чем у половины пациентов данной группы количество жалоб существенно снизилось, и они достигли порогового уровня ниже 7 баллов по шкале HDRS-17, что расценивалось как наступление ремиссии депрессивного эпизода.

В группе Ф пациенты, принимавшие один флуоксетин, отмечали частичное улучшение состояния только на 28-е сут наблюдения, а средний балл по HDRS-17 уменьшился в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ). Некоторые пациенты продолжали отмечать чувство необоснованной усталости, слабости, пониженного настроения, снижение полового влечения. Сохранялась проблема с засыпанием, и присутствовало беспокойство в связи с ранним пробуждением, но бессонница тревожила уже меньше, а также уменьшилась чрезмерная озабоченность своим здоровьем.

Позитивная динамика в терапии ДР сохранялась у пациентов обследуемых групп и в дальнейшем. На 42-е сут средний балл в группе Ф был в 2,5 раза ( $p < 0,01$ ), а в группе Ф+М — в 3,6 раза ( $p < 0,01$ ) ниже, чем исходный средний балл до начала лечения (табл. 1).

По окончании периода наблюдения порога ниже 7 баллов по HDRS-17 достигли все пациенты в группе Ф+М, и в целом их самочувствие было хорошим, однако при опросе некоторых из них еще беспокоили проблемы сниженного полового влечения.

У 60 % пациентов в группе Ф балльная оценка по HDRS-17 соответствовала легкой степени тяжести ДР (7–16 баллов), а у остальных, соответственно, она была ниже 7 баллов. В то же время у большинства обследуемых в этой группе все еще сохранялась разнообразная симптоматика ДР, которая проявлялась периодическими ощущениями снижения работоспособности, усталости, у ряда лиц сохранялись проблемы раннего пробуждения с последующей неспособностью заснуть повторно, присутствовали признаки соматической тревоги за свое здоровье и т.д.

Таким образом, по итогам курса лечения ДР длительностью 42 сут следует отметить, что пациенты в клинической группе Ф+М достигли стойкого улучшения текущего аффективного состояния, чего

**Таблица 1.** Динамика выраженности депрессии по шкале HDRS-17 у пациентов обследуемых групп

Визиты пациентов	Группы пациентов	
	Ф	Ф+М
	Баллы	
До лечения	19,6 ± 2,5	19,3 ± 2,06
14 сут	15,7 ± 1,6*	12,5 ± 2,3*
28 сут	11,6 ± 2,0**	8,4 ± 1,2**
42 сут	7,9 ± 1,5**	5,4 ± 0,9**

*Примечание.* Статистически достоверные различия результатов лечения с результатами до лечения при \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

не наблюдалось у пациентов в группе Ф, которые принимали один флуоксетин, они все еще нуждались в дальнейшем наблюдении и продолжении фармакотерапии.

Помимо оценки степени тяжести ДР с помощью HDRS-17 обследуемым пациентам производили регистрацию ЭЭГ. Оценка показателя ОЗМ ЭЭГ-ритмов различных отделов ГМ давала более полную информацию о влиянии фармакотерапии на биоэлектрическую активность ГМ в целом. Полученные данные сравнивались с результатами контрольных групп К и Д.

В норме у здорового человека (группа К)  $\alpha$ -ритм доминирует в области затылка, и далее его показатели уменьшаются к фронтальным отделам. Максимальные значения  $\beta$ -ритма, наоборот, наблюдаются в области лба и центральном отведении ГМ [10]. Именно такое распределение ОЗМ регистрировалось в группе К (табл. 2).

У пациентов в группе Д до начала фармакотерапии картина ЭЭГ выглядела иначе, так как отмечались десинхронизация быстроволновой активности и изменения амплитуды ритмов ЭЭГ (табл. 2). Показатели ОЗМ  $\alpha$ -ритма увеличивались по направлению от фронтального отведения к центральной области, в 1,8 и 1,4 раза превышая соответствующие значения в этих отведениях в группе К. В теменной области они достоверно уменьшались, а в затылочном отведении были на 64,2 % ( $p < 0,01$ ) ниже исходных показателей. Одновременно с этим  $\beta$ -ритм также претерпел изменения: отмечалось уменьшение его показателей во всех регистрируемых зонах ГМ. Так, в области лба его ОЗМ снизилось в 7,9 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями пациентов в группе К. Активность  $\Delta$ -ритма выросла на 80 % ( $p < 0,01$ ) во всех областях ГМ, а в затылочном и теменном отведениях  $\Delta$ -ритм доминировал над  $\alpha$ -ритмом.  $\theta$ -ритм также усилился, но не так существенно, как  $\Delta$ -ритм.

По окончании наблюдения, на 42-е сут фармакотерапии, показатели ОЗМ ЭЭГ-ритмов пациентов претерпели значительные изменения (табл. 2).

Анализ данных ЭЭГ-параметров обследуемых пациентов на фоне монотерапии флуоксетином показал, что биоэлектрическая активность ГМ в группе Ф практически приблизилась к показателям нормы, однако присутствовали некоторые отличия от результатов в группе К (здоровые люди) и в группе Д (пациенты до начала лечения) (табл. 2). По результатам применения флуоксетина можно утверждать, что он достоверно повлиял на мощность  $\alpha$ -ритма, который стал доминировать в области затылка и теменной области, но при этом был ниже (в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) и 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно) тех же показателей в группе К, а в центральной и фронтальной зонах достиг значений, достоверно не отличающихся от таковых у здоровых испытуемых в группе К.  $\beta$ -ритм также приблизился к значениям нормы, но его ОЗМ все еще были низкими в центральной и фронтальной областях. На  $\Delta$ -ритм флуоксетин оказал иное влияние, нежели на  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмы. Этот ритм сохранил высокие значения ОЗМ относительно нормы во всех регистрируе-

**Таблица 2.** Средние значения ОЗМ ЭЭГ-ритмов в группах К, Д, Ф и Ф+М на 42-е сут наблюдения

Локализация электродов	Ритмы ЭЭГ	Группа К	Группа Д	Группа Ф	Группа Ф+М
Затылочная область	Δ	9,28 ± 0,94	41,11 ± 1,69**	18,56 ± 3,04****	18,48 ± 3,05****
	θ	3,47 ± 0,55	15,46 ± 0,69*	5,00 ± 0,71##	3,48 ± 1,17##
	α	76,24 ± 5,55	25,70 ± 2,00**	58,21 ± 6,11***	59,28 ± 5,05***
	β	11,65 ± 4,27	19,37 ± 0,98	13,97 ± 1,96*	11,71 ± 2,62*
Теменная область	Δ	7,36 ± 0,53	37,61 ± 1,68*	15,86 ± 2,29***	18,35 ± 1,09****
	θ	6,17 ± 0,48	16,10 ± 0,52*	6,98 ± 0,57##	6,71 ± 1,76##
	α	59,12 ± 3,87	25,72 ± 3,03**	52,48 ± 7,71##	46,27 ± 4,92##
	β	26,88 ± 2,32	22,19 ± 1,53	18,00 ± 2,33	17,25 ± 2,78*
Центральная область	Δ	5,20 ± 0,67	30,53 ± 1,97*	19,83 ± 3,14***	14,25 ± 2,06****
	θ	4,54 ± 0,60	8,49 ± 0,78*	5,43 ± 1,44	5,19 ± 0,94*
	α	33,06 ± 3,38	46,26 ± 2,09*	35,53 ± 5,07*	37,89 ± 5,82
	β	57,88 ± 1,49	14,80 ± 1,15**	41,21 ± 5,05***	39,67 ± 5,23***
Фронтальная область	Δ	6,21 ± 0,61	36,86 ± 2,34**	12,61 ± 1,60***	17,57 ± 3,34****
	θ	4,09 ± 0,47	7,29 ± 0,81*	4,15 ± 1,11	6,32 ± 0,70
	α	25,28 ± 3,85	47,68 ± 1,61**	26,31 ± 3,28##	21,37 ± 3,82##
	β	64,90 ± 2,90	8,17 ± 1,08**	55,97 ± 8,18##	47,52 ± 5,26***

*Примечание.* Статистически достоверные различия ОЗМ ЭЭГ-ритмов пациентов групп Д (до лечения), Ф (пациенты, получавшие флуоксетин) и Ф+М (пациенты, получавшие комбинацию флуоксетина и мелатонина) относительно ОЗМ ЭЭГ-ритмов пациентов группы К (здоровые люди) при \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ . Статистически достоверные различия ОЗМ ЭЭГ-ритмов пациентов групп Ф и Ф+М относительно ОЗМ ЭЭГ-ритмов пациентов группы Д при # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ .

мых зонах вдвое ( $p < 0,01$ ) на всем протяжении наблюдения. В свою очередь, θ-ритм уменьшился до нормы, и более колебаний его мощности не наблюдалось.

Аналогичная картина распределения ЭЭГ-ритмов наблюдалась у пациентов, которые получали комбинированную терапию двумя препаратами (группа Ф+М) (табл. 2). Так, на 42-е сут фармакотерапии на фоне правильного распределения α-ритма были зарегистрированы достоверно более низкие значения его ОЗМ в области затылка и темени по сравнению с таковыми у здоровых испытуемых в группе К.

β-ритм соответствовал показателям нормы только в затылочном и теменном отведениях, а в центральной и фронтальной областях сохранялись низкие показатели его ОЗМ. Значения δ-ритма в 2–3 раза превышали результаты, полученные для пациентов группы К, во всех регистрируемых зонах, а θ-ритм достиг значений до лечения на 14-е сут, и больше его изменений не наблюдалось.

Подводя итоги результатов проведенного исследования, можно резюмировать, что согласно показателям шкалы HDRS-17 уже на 28-е сут наблюдения терапевтический эффект был достигнут у пациентов, которые принимали комбинацию флуоксетина с мелатонином. На фоне монотерапии флуоксетином подобные результаты отмечались лишь на 42-е сут лечения менее чем у половины пациентов, при этом остальным пациентам требовалось продолжение наблюдения и приема ЛП. Анализ ОЗМ ГМ пациентов методом количественной фарма-

ко-ЭЭГ показал, что восстановление нормальных значений ритмов ЭЭГ на фоне комбинации флуоксетина с мелатонином происходит с небольшим опережением, чего нельзя сказать о монотерапии флуоксетином, прием которого не привел к полной ремиссии текущего депрессивного эпизода у ряда пациентов при лечении в течение 42 сут.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Прием комбинации флуоксетина с мелатонином способствует более быстрому регрессу депрессивной симптоматики и достижению уровня ниже 7 баллов согласно данным шкалы HDRS-17, что соответствует наступлению ремиссии ДР уже на 28-е сут наблюдения более чем у половины пациентов, в отличие от приема одного флуоксетина, в случае которого 40 % пациентов даже на 42-е сут еще нуждались в продолжении лечения и наблюдения.

2. В результате использования метода количественной фармако-ЭЭГ было показано, что флуоксетин способствует некоторому восстановлению α-ритма в затылочной области, а β-ритма во фронтальном отведении, однако не в полной мере по сравнению со здоровыми испытуемыми в группе К.

3. Фармако-ЭЭГ анализ ОЗМ в группе Ф+М продемонстрировал, что восстановление нормальных значений ритмов ЭЭГ на фоне комбинации флуоксетина с мелатонином более значимое и происходит с небольшим опережением по сравнению с показателями монотерапии флуоксетином.

4. Полученные результаты позволяют констатировать, что применение комбинации флуоксетина с мелатонином при комплексном лечении пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, отягощенной ДР средней степени тяжести, способствует более быстрому излечению сопутствующей психотической патологии в отличие от приема однократного флуоксетина.

**Благодарности.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

At present depressive disorders (DDs) are quite widespread in both the developing and developed countries. This is a rather serious psychoemotional disorder which affects up to 21 % of people around the world [1]. According to clinical studies, the number of depressed patients among patients with a chronic somatic disease amounts to 22–33 % and leaves behind such a widespread condition as arterial hypertension [2]. The most widespread chronic diseases with recurrent somatic symptoms are gastrointestinal diseases. They may be accompanied by affective disorders capable of producing and sustaining somatic symptoms [3, 4].

The challenges associated with DD pharmacotherapy are quite pressing despite a wide range of existing antidepressant medicines [5]. The use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), as compared to tricyclic antidepressants, has a number of advantages in practical terms: safe use, better tolerability and the possibility of targeted treatment of the underlying cause of the psychiatric condition. At present one of the major medicines among SSRIs is fluoxetine [6].

In order to improve the efficacy of pharmacotherapy, SSRIs are often used in combination with other types of medicines. The literature describes the use of antidepressants in combination with antipsychotic medicines [7]. Combination therapy of DD may benefit from the use of a pineal hormone — melatonin (MT) which ensures nonspecific protection against stress and regulates circadian rhythms [8].

Analysis of the brain electrical activity is a highly specific tool for studying the neurobiology of mental impairment in the context of various central nervous system disorders [9, 10]. One of the most informative methods of assessing the efficacy of psychotropic medicines is quantitative pharmaco-electroencephalography (pharmaco-EEG). This non-invasive technique is helpful for analysis of psychotropic medicines activity and monitoring the efficacy of pharmacotherapy [11–13].

The aim of the present paper is to perform comparative assessment of the efficacy of modern antidepressants used for the treatment of moderate somatic DD by quantitative pharmaco-EEG.

## MATERIALS AND METHODS

Forty seven subjects took part in the study. The study was approved by the Regional Independent Ethics Committee (RIEC) of Rostov State Medical University (extract from the minutes of the RIEC meeting No. 34 of 7 July 2011).

The control (C) group included presumably healthy subjects ( $n = 17$ ). The D group ( $n = 30$ ) comprised patients with confirmed DD. The diagnosis of DD was made based on clinical examination according to the ICD-10 classification criteria, and the severity of the disorder was assessed using the 17-item Hamilton Scale (HDRS-17).

The patients included into the D group were further subdivided into two clinical groups depending on the prescribed pharmacotherapy regimen: the patients in the F group ( $n = 15$ ) took fluoxetine (a single dose of 20 mg/day), and the patients in the F+M group ( $n = 15$ ) took fluoxetine (a single dose of 20 mg/day) and melatonin (a single dose of 3 mg/day one hour prior to bedtime).

Before the treatment the mean HDRS-17 score of the patients in both clinical groups was equivalent to moderate DD:  $19.6 \pm 2.5$  scores in the F group, and  $19.3 \pm 2.1$  scores in the F+M group.

The patients who took any psychotropic medicines in the pretreatment period did not take any drugs for seven days prior to initiating therapy in order to rule out the possibility of drug interaction. None of the patients received any psychotherapy.

The efficacy of the therapy was assessed by comparing the HDRS-17 scores before the treatment, and on the 14<sup>th</sup>, 28<sup>th</sup>, and 42<sup>nd</sup> days of the treatment, as well as by comparing the quantitative pharmaco-EEG data obtained before the treatment and on the 42<sup>nd</sup> day of the treatment. Electroencephalograms (EEGs) of the patients were recorded using an electroencephalograph-analyser EEGA-21/26 «Encephalan 131-03» (Russia) with 8 channels. The relative power (RP, %) was computed in the  $\delta$  (delta, 1–4 Hz),  $\theta$  (theta, 5–7 Hz),  $\alpha$  (alpha, 8–12 Hz), and  $\beta$  (beta, 13–30 Hz) EEG frequency bands. The statistical significance of differences in the RP of EEG rhythms in patients belonging to the C, D, F and F+M groups was assessed using Student's *t*-test and the significance levels  $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

The patients who took both fluoxetine and melatonin (the F+M group) said they were feeling better on the 14<sup>th</sup> day of the treatment, but they still had complaints about low mood. When interviewed they complained of difficulties falling asleep and early awakening, but they did not complain of nocturnal awakening. They still had complaints about fatigue, weakness, decreased libido, reduced appetite or loss of appetite, heaviness in the stomach, weight loss.

On the 28<sup>th</sup> day of the treatment more than half of the patients belonging to this group voiced a much lower number of complaints and reached the threshold level by scoring 7 or less on the HDRS-17 scale, which was regarded as remission of the depressive episode.

The patients of the F group said they started to feel better only on the 28<sup>th</sup> day of the treatment, and their mean HDRS-17 score decreased 1.7 times ( $p < 0.01$ ). Some patients continued to complain of seemingly unfounded fatigue, weakness, low mood, decreased libido. There still remained a problem with falling asleep and anxiety caused by early awakening, but the patients were

less worried about insomnia and less preoccupied with their health problems.

The patients of the clinical groups continued to have a positive response to DD therapy at a later stage. On the 42<sup>nd</sup> day of the treatment the mean score in the F group decreased 2.5 times ( $p < 0.01$ ), and in the F+M group — 3.6 times ( $p < 0.01$ ) as compared to the initial mean score before initiation of treatment (table 1).

At the end of the monitoring period all patients in the F+M group reached the threshold level of less than 7 scores on the HDRS-17 scale, and, in general, all of them felt fine, however during interviews some of them still complained of decreased libido.

Sixty percent of the patients in the F group had a HDRS-17 score equivalent to mild depression (7–16 scores), and the rest scored below 7. At the same time most patients in this group still had some DD symptoms, such as occasional impaired productivity and fatigue. Some patients still had problems with early awakening and difficulties falling asleep again, they also had some manifestations of somatic anxiety related to their health problems.

Thus, at the end of the 42-day course of DD treatment the patients in the clinical F+M group demonstrated sustained improvement in the existing affective state, which is not the case with the patients of the F group who took fluoxetine alone — they still needed care and continuation of pharmacotherapy.

The severity of DD was assessed using the HDRS-17 scale and, in addition, judging by the EEG readings. The assessment of the RP of EEG rhythms in different brain areas gave a fuller picture of the pharmacotherapy ef-

**Table 1.** Changes in manifestation of depression in the patients of the clinical groups according to the HDRS-17 scale

Patient visits	Patient groups	
	F	F+M
	Scores	
Before initiation of treatment	19.6 ± 2.5	19.3 ± 2.06
14 day	15.7 ± 1.6*	12.5 ± 2.3*
28 day	11.6 ± 2**	8.4 ± 1.2**
42 day	7.9 ± 1.5**	5.4 ± 0.9**

Note. Statistically significant differences between treatment outcomes and pretreatment data for \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ .

fect on the bioelectric activity of the brain. The obtained data were compared to the results of the control C and D groups.

Alpha rhythms normally dominate in the back of the head in a healthy person (C group) and tend to subside closer to the frontal lobes. Beta rhythms, by contrast, are predominant in the frontal and central areas of the brain [10]. This distribution of RP was observed in the C group (table 2).

However, the EEG pattern of the patients with confirmed DD before initiation of treatment (D group) was different, it showed desynchronization of fast rhythms and changes in the amplitude of EEG rhythms (table 2). The RPs of alpha rhythms increased from the frontal area towards the central area and were 1.8 and 1.4 times higher than the corresponding values for these areas in the C

**Table 2.** Mean RP values of EEG rhythms in the C, D, F and F+M groups on the 42<sup>nd</sup> day of treatment

Electrode location	EEG rhythms	C group	D group	F group	F+M group
Occipital region	Δ	9.28 ± 0.94	41.11 ± 1.69**	18.56 ± 3.04***	18.48 ± 3.05***
	θ	3.47 ± 0.55	15.46 ± 0.69*	5.00 ± 0.71##	3.48 ± 1.17##
	α	76.24 ± 5.55	25.70 ± 2.00**	58.21 ± 6.11***	59.28 ± 5.05***
	β	11.65 ± 4.27	19.37 ± 0.98	13.97 ± 1.96#	11.71 ± 2.62#
Parietal region	Δ	7.36 ± 0.53	37.61 ± 1.68*	15.86 ± 2.29***	18.35 ± 1.09***
	θ	6.17 ± 0.48	16.10 ± 0.52*	6.98 ± 0.57##	6.71 ± 1.76##
	α	59.12 ± 3.87	25.72 ± 3.03**	52.48 ± 7.71##	46.27 ± 4.92##
	β	26.88 ± 2.32	22.19 ± 1.53	18.00 ± 2.33	17.25 ± 2.78*
Central region	Δ	5.20 ± 0.67	30.53 ± 1.97*	19.83 ± 3.14***	14.25 ± 2.06***
	θ	4.54 ± 0.60	8.49 ± 0.78*	5.43 ± 1.44	5.19 ± 0.94#
	α	33.06 ± 3.38	46.26 ± 2.09*	35.53 ± 5.07#	37.89 ± 5.82
	β	57.88 ± 1.49	14.80 ± 1.15**	41.21 ± 5.05***	39.67 ± 5.23***
Frontal region	Δ	6.21 ± 0.61	36.86 ± 2.34**	12.61 ± 1.60***	17.57 ± 3.34***
	θ	4.09 ± 0.47	7.29 ± 0.81*	4.15 ± 1.11	6.32 ± 0.70
	α	25.28 ± 3.85	47.68 ± 1.61**	26.31 ± 3.28##	21.37 ± 3.82##
	β	64.90 ± 2.90	8.17 ± 1.08**	55.97 ± 8.18##	47.52 ± 5.26***

Note. Statistically significant differences in the RP of EEG rhythms in the patients of the D group (before initiation of treatment), F group (fluoxetine monotherapy) and F+M group (fluoxetine and melatonin combination therapy) as compared to the RP of EEG rhythms in the patients of the C group (healthy subjects) for \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ . Statistically significant differences in the RP of EEG rhythms in the patients of the F and F+M groups as compared to the RP of EEG rhythms in the patients of the D group for # —  $p < 0.05$ ; ## —  $p < 0.01$ .

group. There was a significant reduction in the power of alpha rhythms in the parietal region, and a 64.2 % decrease ( $p < 0.01$ ) in occipital alpha rhythms as compared to the initial data. The beta rhythm also underwent some changes: it decreased in all analysed areas of the brain, in particular, its RP was 7.9 times lower ( $p < 0.01$ ) in the frontal region as compared to that of the patients in the C group. The delta power increased 80 % ( $p < 0.01$ ) in all analysed areas of the brain, and it was even more prominent than the alpha rhythm in the occipital and parietal regions. The theta rhythm also increased, but to a lesser extent than the delta rhythm.

At the end of the treatment period (on day 42) the RP values of patient EEG rhythms changed considerably (table 2).

The analysis of EEG parameters of the patients receiving the fluoxetine monotherapy showed that the bioelectric activity of the brain in the F group was very close to normal, however it differed a little from that of the patients in the C group (healthy subjects) and D group (patients before initiation of treatment) (table 2). The administration of fluoxetine had a significant effect on the power of the alpha rhythm which began to dominate in the occipital and parietal regions, but at the same time it was 1.4 times ( $p < 0.05$ ) and 1.2 times ( $p < 0.05$ ) lower than that of the patients in the C group, respectively. As for the central and frontal regions, the alpha rhythm reached a level showing no statistically significant differences with that of the patients in the C group of healthy subjects. The beta rhythm was also close to normal, but its RPs were still rather low in the central and frontal regions of the brain. Fluoxetine had a different effect on the delta rhythm than on alpha or beta rhythms. The RPs of the delta rhythm remained at a level twice as high as the norm ( $p < 0.01$ ) in all the analysed regions all through the period of treatment. The theta rhythm dropped to the normal level and did not show any fluctuations thereafter.

A similar pattern of EEG rhythm distribution was observed in the patients who received the combination therapy with two drugs (the F+M group) (table 2). For instance, on the 42<sup>nd</sup> day of the pharmacotherapy, the RP values of the alpha rhythm (given its normal distribution) were found to be lower in the occipital and parietal regions of the brain than those in the C group of healthy subjects.

The beta rhythm complied with the norm only in the occipital and parietal regions, but its RP values remained at a low level in the central and frontal regions. The delta rhythm values were two or three times as high in all of the analysed regions as the corresponding values in the C group, and the theta rhythm reached the pretreatment level on the 14<sup>th</sup> day of the treatment and showed no changes afterwards.

Summarising the results of the study it may be concluded that according to the HDRS-17 scale the therapeutic effect was achieved in the patients, who received the combination therapy with fluoxetine and melatonin, already on the 28<sup>th</sup> day of the treatment. At the same time less than half of the patients who received the monotherapy with fluoxetine showed a similar response on the 42<sup>nd</sup> day of the treatment, and the rest of the patients in the latter group needed further care and continuation of

the pharmacotherapy. The analysis of EEG RP by pharmacology-EEG demonstrated quite fast restoration of normal EEG rhythms in the patients who took fluoxetine and melatonin, which is not the case with the fluoxetine monotherapy, which did not result in complete remission of the existing depressive episode in a number of patients after the 42-day treatment course.

## CONCLUSION

1. The administration of both fluoxetine and melatonin resulted in a more rapid regression of depressive symptoms and helped more than half of the patients score 7 or less on the HDRS-17 scale (which is equivalent to DD remission) already on the 28<sup>th</sup> day of the treatment. By contrast, 40 % of the patients who took fluoxetine alone still needed therapy and observation even on the 42<sup>nd</sup> day of the treatment.

2. Pharmacology-EEG helped to demonstrate that fluoxetine contributed to partial restoration of the alpha rhythm in the occipital region of the brain and beta rhythm in the frontal part of the brain, but not to the extent comparable to the healthy subjects in the C group.

3. Pharmacology-EEG analysis of RP values in the F+M group showed a more significant and a little more rapid restoration of normal EEG rhythms after treatment with fluoxetine and melatonin as compared to the fluoxetine monotherapy.

4. The obtained results indicate that the combination therapy with fluoxetine and melatonin used for patients with gastrointestinal diseases with comorbid moderate DD leads to a more rapid recuperation of concomitant psychoemotional disorder as compared to the fluoxetine monotherapy.

**Acknowledgements.** The study was performed with no external funding.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tomenson B, Essau C, Jacobi F, Ladwig KH, Leiknes KA, Lieb R, et al. Total somatic symptom score as a predictor of health outcome in somatic symptom disorders. *Br J Psychiatry*. 2013;203(5):373–80. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.114405>
2. Сафроненко АВ, Макляков ЮС, Соболева СЯ. Способы повышения эффективности лечения больных артериальной гипертензией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(4):73–5. [Safronenko AV, Maklyakov YuS, Soboleva SYA. Ways of increasing the efficiency of treating patients with arterial hypertension. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2011;18(4):73–5 (In Russ.)]
3. Собенников ВС, Прокопьева МЛ, Собенникова ВВ. К проблеме соматизированной депрессии (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2013;(3):18–21. [Sobennikov VS, Prokopyeva ML, Sobennikova VV. To the problem of somatic depression (review). *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine = Mental Illness in General Health Care*. 2013;(3):18–21 (In Russ.)]
4. Асланов АМ, Колмакова ТС. Содержание стероидных гормонов у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от течения заболевания. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(6):10–3. [Aslanov AM, Kolmakova TS. The content of steroid hormones in patients with a different course of cholelithiasis. *Kubansky nauchny meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(6):10–13 (In Russ.)]
5. Смулевич АБ, Дубницкая ЭБ. Депрессия — актуальные проблемы систематики. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Кор-*

- сакова. 2012;112(11):11–20. [Smulevich AB, Dubnitskaya EB. Depression — topical problems of systematics. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(11):11–20 (In Russ.)]
6. Wenthur CJ, Bennett MR, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: Fluoxetine (Prozac). *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(1):14–23. <https://doi.org/10.1021/cn400186j>
7. Мосолов СН. Биологические механизмы развития рекуррентной депрессии и действия антидепрессантов: новые данные. *Психофармакотерапия депрессии*. 2011;(15):1–14. [Mosolov SN. Biological mechanisms of the development of recurrent depression and the action of antidepressants: new data. *Psikhofarmakoterapiya depressii = Psychopharmacotherapy of Depression*. 2011;(15):1–14 (In Russ.)]
8. Мендель ВЭ, Мендель АГ. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(6):336–41. [Mendel VE, Mendel AG. Melatonin: a role in the body and therapeutic possibilities. experience of using melaxen in russian medical practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2010;18(6):336–41 (In Russ.)]
9. Бочкарев ВК. Электроэнцефалографические исследования при пограничных состояниях. В кн.: Бочкарев ВК, Панюшкина СВ. *Пограничные психические расстройства*. М.: Медицина; 2000. С. 120–33. [Bochkarev VK. Electroencephalographic studies in borderline mental states. In: Bochkarev VK, Panyushkina SV. *Borderline Mental Disorders*. Moscow: Meditsina; 2000. P. 120–33 (In Russ.)]
10. Itil TM. The discovery of psychotropic drugs by computer analyzed cerebral bioelectrical potentials (CEEG). *Drug Dev Res*. 1981;1(4):373–407. <https://doi.org/10.1002/ddr.430010407>
11. Ганцгорн ЕВ, Хлопонин ДП, Макляков ЮС. Анализ выживаемости и частотно-пространственной организации ЭЭГ крыс при глобальной ишемии головного мозга. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(2):43–9. [Gantsgorn EV, Khloponin DP, Maklyakov YuS. Survival analysis and spatial-frequency distribution of EEG-indices in rats' global cerebral ischemia. *Kubansky nauchny meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(2):43–9 (In Russ.)]
12. Bazanova OM, Aftanas LI. Individual measures of electroencephalogram alpha activity and non-verbal creativity. *Neurosci Behav Physiol*. 2008;38(3):227–35. <https://doi.org/10.1007/s11055-008-0034-y>
13. Kudelina OM, Khloponin DP, Maklyakov YuS, Zaika VG, Gantsgorn EV. Evaluation efficiency of modern antidepressants by means of quantitative pharmaco-EEG. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016;2(4):12–20. <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2016-2-4-12-20>

## ОБ АВТОРАХ

**Куделина Оксана Михайловна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии РостГМУ, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3889-345X>

**Макляков Юрий Степанович**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии РостГМУ

**Хлопонин Дмитрий Петрович**, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии РостГМУ

**Заика Владимир Григорьевич**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой психиатрии РостГМУ

**Ганцгорн Елена Владимировна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии РостГМУ, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии РостГМУ

Статья поступила 15.01.2018

Принята к печати 22.08.2018

## AUTHORS

**Oksana M. Kudelina**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the RostSMU, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3889-345X>

**Yury S. Maklyakov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the Rostov State Medical University

**Dmitry P. Khloponin**, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the RostSMU

**Vladimir G. Zaika**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry of the RostSMU

**Elena V. Gantsgorn**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the RostSMU, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the RostSMU

Article was received 15 January 2018

Accepted for publication 22 August 2018