

ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕИНСУЛЬТНОЙ ДЕПРЕССИИ

К. мед. н. И.В. РЕМИНЯК, к. биол. н. Т.П. БОЙКО, А.С. КОСТЮКОВСКАЯ

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков

Выявлены метаболические нарушения в серотониновой системе, которые могут быть общим патогенетическим звеном развития послеинсультной депрессии и других депрессивных расстройств различного генеза. Показана эффективность применения селективных ингибиторов захвата серотонина для лечения послеинсультной депрессии и возможность ее контроля с помощью определения уровня серотонина в крови.

Инсульт занимает 3-е место по смертности после онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. В последние несколько десятилетий в некоторых странах Западной Европы и Японии ее частоту после инсульта удалось снизить, но в странах Восточной Европы и Украине показатели остаются высокими. Анализ условий снижения смертности показал, что решающую роль в этом процессе играют профилактическая и реабилитационная терапия.

Депрессия, возникающая после инсульта, мешает активному участию пациента во вторичной профилактике и реабилитационной терапии, поэтому является прогностически неблагоприятным явлением и требует своевременной диагностики и лечения.

Природа послеинсультной депрессии (ПИД) имеет сложный характер, она может возникать как реакция на болезнь (инсульт), быть нозогенной, сосудистая катастрофа может играть и роль пускового механизма у пациентов с наследственно обусловленными депрессивными проявлениями. Кроме того, депрессия может носить вторичный органический характер в результате сосудистой патологии или быть реакцией на медикаментозную терапию [1, 2]. Уточнение этиологических факторов депрессивного состояния позволяет индивидуализовать терапию и повысить ее эффективность.

К факторам, вносящим вклад в генез ПИД, относятся локализация зоны инфаркта, которая может затрагивать структуры мозга, связанные с развитием депрессии [1], что отличает данную патологию от депрессий у физически здоровых лиц и указывает на необходимость проведения специальных контролируемых исследований у больных ПИД.

Среди психотропных средств, которые используются для лечения депрессивных расстройств, приоритетное место занимают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Одним из них является флуоксетин, который селективно действует на серотонинергические рецепторы, мало влияет на захват норадреналина и дофамина, слабо действует на холинергические и H_1 -гистаминовые рецепторы. С этими особенностями фармакологического действия флуоксетина связано отсутствие седативного и кардиотоксического эффектов. Существенные преимущества этого препарата — пероральный способ использования, хорошая всасываемость, достаточно быстрое достижение максимальной концентрации в плазме крови — 4–8 ч [3–5].

Целью настоящего исследования было изучение депрессивных расстройств у пациентов, которые пере-

несли острые нарушения мозгового кровообращения, и эффективности применения флуоксетина для лечения депрессии.

Обследовано через 3–6 мес после перенесенного ишемического инсульта 70 человек, из них 24 пациента с ПИД с локализацией очага у 5 в стволе головного мозга, у 8 — в правом и у 11 — в левом полушарии. Среди обследованных было 28 мужчин и 42 женщины в возрасте от 48 до 79 лет. Контрольные группы составили 28 больных после инсульта соответствующего возраста и пола без признаков депрессивного расстройства и 18 практически здоровых лиц. Проведены клиничко-неврологическое исследование, компьютерная или магниторезонансная томография (МРТ), биохимические определения уровня серотонина до и после лечения флуоксетином [6], исследование выраженности депрессии с помощью шкалы Гамильтона для депрессий (НАМ-D, версия из 18 пунктов). Главным показателем шкалы является сумма баллов, по которой депрессии распределяют на легкие (7–16 баллов), средней тяжести (17–27 баллов), тяжелые (больше 27 баллов). Клиничко-психологические характеристики этих депрессий в целом соответствовали описанию, приведенному в МКБ-10.

Терапевтический эффект считался значительным, если снижение оценки по шкале НАМ-D по сравнению с уровнем до лечения составляло не менее 50%, умеренным при редукции суммарного балла на 30–49% и незначительным при уменьшении суммарного балла менее чем на 30%. Побочные действия флуоксетина оценивались в трех градациях в аспекте его влияния на деятельность больного: отсутствие такого влияния, существенное влияние и действие, превосходящее по своим последствиям терапевтический эффект. Критерием эффективности для заключительной оценки результатов лечения было снижение среднего суммарного балла по шкале НАМ-D на 50% и более.

Критериями для исключения из исследования были тяжелый дефицит познавательных функций, выраженная афазия, ранее перенесенный инсульт, наличие в анамнезе психических расстройств, требующих госпитализации.

В основной группе обследованных тяжелая депрессия (> 27 баллов) была выявлена у 30, средней тяжести — у 45 и легкая — у 25%.

При оценке структуры ПИД по шкале НАМ-D было установлено, что в восстановительном периоде ишемического инсульта у больных имели место уме-

ренные нарушения по каждой составляющей шкалы, а именно по каждому из признаков синдрома депрессии. На первый план выступали: соматовегетативная симптоматика с преобладанием расстройств сна, максимально выраженных в период засыпания; общесоматические симптомы; чувство необоснованного беспокойства, безысходности, тоски. При этом больные, как правило, сохраняли критику относительно своего состояния. Суицидные намерения, бредовые идеи, страхи и галлюцинации не были выявлены.

В результате исследования была установлена зависимость степени выраженности ПИД от локализации очага ишемии: она была наибольшей при стволовой и правополушарной локализации инсульта. Не выявлено связи выраженности депрессивных проявлений с размерами очага поражения мозга и объемом неврологического дефекта.

Клинически выраженной депрессией мы считали среднюю и тяжелую степень по шкале HAM-D, констатированную у 75% пациентов, и именно они получали флуоксетин.

Флуоксетин назначали в дозе 20 мг в сутки в течение 30 дней, сочетая его со стандартной базовой терапией ишемического инсульта в восстановительном периоде. Существенных различий в динамике неврологического статуса у пациентов, получавших и не получавших флуоксетин, не отмечалось. Положительный терапевтический эффект был отмечен на 13–16-й день приема препарата: у больных улучшился сон, снизилось количество жалоб на необоснованное беспокойство, тоску, уменьшились, а в дальнейшем редуцировались соматизированные проявления тревоги — сухость во рту, гипервентиляция, сердцебиение, диспепсия, гипергидроз. Следует также отметить улучшение настроения, уменьшение чувства безысходности, идей собственной малоценности. У пациентов появлялась надежда на выздоровление.

В результате лечения флуоксетином достоверно снизились показатели депрессии по шкале HAM-D, до легкой степени у 11 и до средней степени у 5 больных. У 2 человек не было выявлено улучшения состояния. В конце стационарного лечения (к 30-му дню) уровень депрессивного настроения снизился на 67%, чувство вины — на 71, уровень психической тревоги — на 65, уровень соматической тревоги — на 75%, нормализация сна наступила у 28% больных.

Из побочных действий были выявлены сухость во рту — у 2, тошнота — у 3 человек, при исследовании трансаминаз крови патологии выявлено не было.

Механизм развития депрессий связывают со снижением в центральной нервной системе синтеза и обмена моноаминов — норадреналина, дофамина, серотонина, мелатонина. В настоящее время особое значение придается серотонинергической теории депрессии. При этом считается, что основной причиной развития депрессивного состояния является дефицит серотонина в синаптическом пространстве. Это подтверждается широким и успешным применением антидепрессантов — селективных ингибиторов захвата серотонина для лечения различных депрессивных состояний, в том числе и послеинсультной депрессии [5, 7–9]. Показано, что основной синтез серото-

нина в головном мозге происходит в структурах ядра шва мозгового ствола [10]. Считается, что если при нарушении мозгового кровообращения изменяется концентрация серотонина в периферической крови, то источником серотонина могут быть тромбоциты [11]. Обсуждаются предположение об участии серотонина в патогенезе острых нарушений мозгового кровообращения и перспективность лабораторных исследований крови для прогнозирования течения церебрального инсульта и выбора адекватной терапии. В лечении церебрального инсульта, а также с целью профилактики развития «отсроченного вазоспазма» при субарахноидальном кровоизлиянии, как полагают, считается целесообразно шире назначать антисеротониновые препараты [4]. Особенно подчеркивается способность серотонина вызывать выраженную вазоконстрикцию. При этом больший прессорный эффект отмечен в отношении церебральных сосудов. Механизм такого сосудистого действия может быть реализован как через непосредственное влияние этого биогенного амина на серотонинергические рецепторы сосудов, так и опосредованно — через гипоталамо-лимбико-ретикулярную систему (центрогенный эффект). Следовательно, нарушения в серотониновой системе являются одной из составляющих патогенеза инсультов, а возможно, становятся и условием развития ПИД, особенно когда очаг ишемического поражения находится в структурах мозга, функция которых тесно связана с этим нейротрансммитером. Показано, что депрессия у пациентов, которые перенесли инсульт, развивается чаще при стволовой и полушарной локализации (особенно правополушарной) [1]. Вместе с тем исследования обмена серотонина при инсульте, осложненном депрессивными расстройствами, немногочисленны, а полученные данные противоречивы.

В связи с этим одной из задач исследования было изучение особенностей динамики изменений концентрации серотонина в крови больных с ПИД в процессе лечения флуоксетином.

В начале лечения концентрация серотонина в крови у всех пациентов, перенесших инсульт, была достоверно выше, чем у практически здоровых людей. Наиболее высоким был уровень амина при стволовой локализации ишемического поражения мозга, что видно из приводимой таблицы. У больных с полушарной локализацией очага большая концентрация серотонина наблюдалась при его расположении в правом полушарии мозга, при локализации в левом полушарии концентрация серотонина в крови была несколько ниже. В целом содержание серотонина в крови больных с ПИД было более высоким, чем у пациентов, которые перенесли инсульт, но без признаков депрессии, и значительно выше, чем у практически здоровых лиц.

Известно, что у больных с хроническими и острыми нарушениями мозгового кровообращения часто встречаются такие симптомы, как раздражительность, плаксивость, немотивированная агрессивность, которые являются проявлениями эмоциональных и психоэмоциональных расстройств, или чрезмерные эмоциональные реакции, контроль за которыми осуществляется структурами мозга в правом полушарии (для праворуких). Это может вносить дополнительный

Содержание серотонина (мкмоль/л) в крови больных с послеинсультной депрессией до и после лечения флуоксетином

Сроки исследования	Пациенты с послеинсультной депрессией, n = 24, локализация зоны поражения			Пациенты после инсульта без депрессии, n = 28	Общая группа пациентов после инсульта, n = 52	Группа практически здоровых, n = 18
	ствол мозга, n = 11	левое полушарие, n = 5	правое полушарие, n = 8			
1-й день, фоновое исследование	3,08±0,31 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	2,54±0,25 p ₁ < 0,05	2,97±0,28 p ₁ < 0,05	2,14±0,19	2,62±0,24 p ₁ < 0,05	1,49±0,12
15-й день лечения	2,67±0,27 p ₁ < 0,05	2,31±0,22	2,42±0,25 p ₁ < 0,05	1,89±0,22	2,32±0,27 p ₁ < 0,05	—
30-й день лечения	2,12±0,23	1,95±0,21	2,03±0,19	1,67±0,17	1,94±0,21	—

Примечание: Достоверные отличия по сравнению: p₁ < 0,05 — от группы практически здоровых лиц; p₂ < 0,05 — от группы больных после инсульта без депрессии.

вклад в повышение концентрации серотонина вследствие наличия выраженного эмоционального фона у этих пациентов.

На 15-й день от начала лечения флуоксетином концентрация серотонина в крови снижалась, но все же в группах со стволовой и правополушарной локализацией ишемического поражения мозга оставалась статистически достоверно выше нормальных значений. Это согласуется с данными о том, что и клиническое действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина проявляется не сразу, а через 1–2 нед их применения. В дальнейшем, через 30 дней от начала лечения флуоксетином, содержание серотонина в крови пациентов с ПИД уменьшалось и достоверно не отличалось от уровня амина в группе практически здоровых и в группе сравнения — больных без ПИД.

Снижение содержания серотонина в тромбоцитах может быть использовано для контроля за действием антидепрессантов — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Некоторые исследователи высказывают мысль, что тромбоциты могут служить периферической моделью центральных серотониновых нейронов, так как обладают сходной с пресинаптическими структурами системой захвата серотонина, а именно везикулами, в которых депонируется амин, рецепторами, имеющими аффинность к серотонину и к селективным ингибиторам его захвата [4]. Следует отметить, что способность серотониновых рецепторов к связыванию агонистов и антагонистов зависит от их липидного окружения. С помощью флуоресцентных зондов было показано, что у больных с цереброваскулярной патологией атеросклеротического и гипертонического генеза изменяется соотношение холестерол/фосфолипиды в мембранах тромбоцитов и микровязкость их мембран [12, 13].

Таким образом, измеряя концентрацию серотонина в крови, большая часть которого находится в тромбоцитах, можно определить начало действия флуоксетина, когда вследствие блокирования захвата амина его уровень в тромбоцитах начинает снижаться, и контролировать эффективность лечения ПИД. По данным клинических и фармакологических исследований, эффективность флуоксетина проявляется в наибольшей степени при терапии апатоадинамиче-

ских и апатоастенических депрессивных расстройств, а для послеинсультной депрессии часто характерны именно такие синдромы [5, 7].

В дальнейшем, когда появляются признаки терапевтического эффекта вследствие блокирования захвата серотонина и снижения его количества в пресинаптических терминалях, это снижение депонированного медиатора, возможно, стимулирует его синтез *de novo* в нейроне или под влиянием лечения происходит изменение чувствительности пресинаптических и постсинаптических рецепторов серотонина как к самому нейромедиатору, так и к флуоксетину [14]. Невьясненным остается вопрос о том, что же вызывает депрессивные расстройства у пациентов с ПИД — дефицит серотонина и его нейротрансмиссивных эффектов или чрезмерное неконтролируемое высвобождение медиатора серотонинергическими нейронами тех структур мозга, которые подверглись ишемическому повреждению, и стимуляция медиаторных эффектов и, как следствие, утрата или снижение чувствительности рецепторов к его регуляторным влияниям.

Успешное использование селективных ингибиторов пресинаптических рецепторов серотонина для лечения эндогенных депрессий и депрессивных состояний разного генеза, в том числе и ПИД, доказывает, что серотониновая система задействована в патогенезе этих заболеваний [8, 9, 15].

Препарат флуоксетин — антидепрессант, тормозящий обратный нейрональный захват серотонина, является эффективным средством для лечения ПИД, способствующим улучшению настроения, снижению уровня психической, соматической тревоги, чувства вины и в меньшей степени влияющим на нормализацию сна у пациентов. Эффект лечения ПИД флуоксетином отмечается через 15 дней. Флуоксетин вполне хорошо переносится больными, имеет минимальные побочные эффекты. Изменений уровня трансаминаз у обследованных больных выявлено не было.

Серотонинергический антидепрессант флуоксетин можно рекомендовать в стандартных дозах для лечения депрессий. Этот препарат хорошо переносится послеинсультными больными. Его эффективность указывает на причастность серотонинергических механизмов к развитию депрессивного

состояния у больных с ПИД, а возможно, и других форм аффективной лабильности органического происхождения.

Наряду с оптимизацией уровня серотонина и его нейротрансмиттерных эффектов в рамках депрессивных нарушений применение флуоксетина может

предупреждать развитие «отсроченного вазоспазма» и других сосудистых нарушений, которые могли бы привести к повторным ишемическим атакам, и уменьшить риск развития тромбо- и коагулопатий из-за снижения концентрации серотонина в крови и его депонирования тромбоцитами.

Литература

1. *Gaianotti G., Azzoni A., Marra C.* Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression // *Br. J. Psychiatry.*— 1999.— Vol. 175.— P. 163–167.
2. *Wiert I.* Postcerebrovascular stroke depression // *Encephale.*— 1997.— № 3.— P. 51–54.
3. *Козловский В.Л.* Фармакология блокаторов нейронального захвата серотонина // *Aqua vitae: Рос. мед. журн.*— 1999.— С. 15–17.
4. *Мамедова Р.М., Мамедов Ф.М., Горожанкина Е.А.* Рецепторы серотонина, биохимия и фармакология селективных серотонинпозитивных антидепрессантов // *Мед. консультация.*— 2002.— № 1.— С. 8–11.
5. *Чуприков А.Л., Пилягина Г.Я., Качура А.В.* Антидепрессанты нового поколения в лечении депрессивных расстройств // *Фармакол. вісн.*— 1999.— Січень–лютий.— С. 39–44.
6. *Костюковська Л.С.* Удосконалений метод визначення серотоніну крові у хворих в клінічній неврології та психіатрії // *Укр. вісн. психоневрол.*— 1993.— Вип. 1.— С. 52–54.
7. *Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Корнев А.Н.* Ингибиторы обратного захвата серотонина в лечении разных типов эндогенных депрессий // *Журн. неврол. и психиатр.*— 2000.— № 3.— С. 36–41.
8. *Robinson R.G.* Treatment issues in poststroke depression // *Depress. Anxiety.*— 1998.— № 8.— P. 85–90.
9. *Stamenkovic M., Schindler S., Kasper S.* Poststroke depression and fluoxetine // *Am. J. Psychiatry.*— 1996.— Vol. 153.— P. 446–447.
10. Изменение содержания серотонина в крови и cerebrospinalной жидкости у больных церебральным инсультом / Г.Н. Бельская, Ф.И. Василенко, Г.К. Попов и др. // *Неврол. журн.*— 1999.— Т.4, № 6.— С. 22–24.
11. *Дарій В.І.* Вміст серотоніну у крові хворих з ускладненим церебральним інсультом // *Мед. перспективи.*— 2002.— Т. V1/3, ч. 1.— С. 33–35.
12. *Реминяк И.В., Бойко Т.П.* Изменение липидного состава мембран тромбоцитов у больных с сосудистой патологией гипертонического и атеросклеротического генеза // *Укр. вісн. психоневрол.*— 1999.— Т.7, вип.4 (22).— С. 14–16.
13. *Реминяк И.В., Бойко Т.П., Посохов Е.А.* Изучение физико-химических свойств мембран тромбоцитов у больных с сосудистой патологией головного мозга гипертонического и атеросклеротического генеза // *Там же.*— 2001.— Т. 9, вип. 4 (29).— С. 31–33.
14. Развитие субчувствительности к имипрамину системы обратного захвата серотонина на тромбоцитах больных эндогенными депрессиями / О.С. Брусов, Б.С. Беляев, А.Б. Катасонов и др. // *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.*— 1988.— Т. 98, № 9.— С. 96–100.
15. Fluoxetine in early poststroke depression. A double-blind placebo-controlled study / L. Wiert, H. Petit, P.A. Joseph et al. // *Stroke.*— 2000.— Vol. 31.— P. 1829–1832.

Поступила 16.09.2004

TREATMENT OF DEPRESSION DISORDERS IN POSTSTROKE PATIENTS

I.V. Reminyak, T.P. Boiko, L.S. Kostyukovskaya

Summary

The metabolic disorders in the serotonin system, which can be a common pathogenetic link of post-stroke depression and other depressive disorders of various origin, were revealed. The efficacy of selective inhibitors of serotonin uptake in treatment of post-stroke depression as well as possibility to control it with determining blood serotonin level were shown.