

В.М. Шевага, А.В. Паєнок, Р.В. Кухленко, О.Я. Кухленко
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Клініко-параклінічні особливості перебігу гострого та раннього відновного періоду ішемічного інсульту у хворих з післяінсультними депресивними розладами при лікуванні кортексином і пароксетином

Мета роботи — вивчити вплив лікування препаратами кортексин та пароксетин на динаміку клініко-параклінічних показників (рівня депресивних розладів, ступеня повсякденної активності, показників гуморального імунітету) у пацієнтів у гострий та ранній відновний період ішемічного інсульту. Під спостереженням перебували 97 пацієнтів із первинним церебральним ішемічним інсультом легкого та середнього ступеня тяжкості, різної локалізації, які були обстежені в гострий (на 3-тю і 14-ту добу) та ранній відновний період (3 міс після початку захворювання). Проведений аналіз ефективності застосування препаратів кортексин та пароксетин порівняно зі стандартною терапією в пацієнтів із депресивними розладами виявив позитивну динаміку до 3 міс від початку захворювання щодо інвалідизації за індексом Бартела, зниження рівня депресії за шкалою Гамільтона та згасання ознак хронічної запальної відповіді за показниками гуморального імунітету.

Ключові слова: ішемічний інсульт, депресія, запалення, нейропротекція.

Вступ

Якість життя пацієнтів, які перенесли інсульт, їх працездатність визначають не лише залишковим неврологічним дефіцитом, але і психоемоційним станом у ранній та віддалений періоди, соціальної реабілітації (Зозуля І.С., Боброва В.І., 2006). При неповному усвідомленні наслідків перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу у пацієнтів формується пасивне ставлення до свого захворювання. Порушення вищих психічних функцій нерідко ускладнює процес відновного лікування. Тому особливе значення має психокорекційна робота з пацієнтами після інсульту, спрямована на активне залучення останніх у процеси відновного лікування та психосоціальної адаптації (Хабиров Ф.А. і соавт., 2011).

Післяінсультні депресії (ПД) за частотою значно перевищують інші афективні розлади, досягаючи 30–50%, що пояснює підвищену увагу до цієї проблеми вже багато років (Shevaga V. et al., 2013). Єдиної думки про перебіг депресії та асоційованих з нею факторів немає. До важливих чинників розвитку ПД відносять тяжкість інсульту, ступінь інвалідизації, наявність розладів мови (Gainotti G., Marra C., 2002; Bogousslavsky J., 2003).

Одні автори вважають, що ризик розвитку депресії вищий при правопівкульному інсульті (Bogousslavsky J., 2003), однак інші автори не підтверджують цих даних (Carson A.J. et al., 2000). Відомо також, що важлива роль у патогенезі ПД належить порушенням нейромедіаторного обміну. Проте результати численних досліджень

депресій виявили персистування ознак хронічного запалення (Maes M., 2008). У наших попередніх роботах встановлено зв'язок між підвищенням гуморальних факторів запалення, прозапальних цитокінів та розвитком депресивних розладів у ранній відновний період ішемічного інсульту (Шевага В.М. та співавт., 2012; Shevaga V. et al., 2013).

Відомо, що зміни імунітету після інсульту характеризуються розвитком реакцій місцевого та системного запалення, специфічними процесами автосенсибілізації та нейроімунорегенерації (Benakis C. et al., 2009). Все частіше фармацевтичні засоби з нейроімуномодулювальною дією розглядають як доповнення до стандартної терапії антидепресантами у пацієнтів з депресією, пов'язаною з органічними захворюваннями центральної нервової системи (Мищенко В.М., 2006).

Мета роботи — вивчити вплив лікування препаратами кортексин та пароксетин на динаміку клініко-параклінічних показників (рівня депресивних розладів, ступеня повсякденної активності) у пацієнтів у гострий та ранній відновний період ішемічного інсульту.

Об'єкт і методи дослідження

Під спостереженням перебували 97 пацієнтів із первинним церебральним ішемічним інсультом легкого та середнього ступеня тяжкості, різної локалізації, які були обстежені в гострий (на 3-тю та 14-ту добу) та ранній відновний період (3 міс після по-

обміну серотоніну, норадреналіну та ацетилхоліну в цій категорії хворих свідчили, що поява та ступінь вираженості депресивних розладів не завжди визначаються станом моноамінергічної передачі (Maes M., Meltzer H.Y., 1995).

У скринінговому імунологічному дослідженні крові пацієнтів із резистентними до лікування формами



чатку захворювання) первинного ішемічного інсульту. У дослідження не включали пацієнтів із вхідним рівнем свідомості <10 балів за шкалою коми Глазго. Ступінь неврологічного дефіциту при госпіталізації за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) становив $11,4 \pm 1,6$ бала. Оцінку рівня депресивних розладів проводили з використанням шкали депресії Гамільтона. При цьому клінічно значущим вважали рівень депресивних розладів >7 балів за шкалою Гамільтона, що відповідало легким депресивним розладам (8–17 балів), середньої тяжкості (18–24 балів) і тяжкому ступеню депресивних розладів (>24 балів) (Gainotti G., Magra C., 2002; Alismat H., Hayley S., 2012). Рівень повсякденної активності визначали за допомогою шкали Бартела (Мищенко Т.С. та співавт., 2008). Рівень циркулюючих імунних комплексів оцінювали за допомогою спектрофотометричного методу (Гриневич Ю.А., Алфёров А.И., 1981).

Згідно з лікувальною тактикою, пацієнти з післяінсультними депресивними розладами були розподілені на 4 групи: група порівняння ($n=32$) — пацієнти, які в гострий період захворювання отримували базисну терапію; 1-ша група ($n=17$) — пацієнти, які в гострий період захворювання, окрім базисної терапії, отримали лікування кортексину в дозі 10 мг/добу внутрішньом'язово, ще один аналогічний курс лікування кортексином проводили через 1 міс після виписки зі стаціонару; 2-га група ($n=18$) — пацієнти, які з 14-го дня перебування в стаціонарі отримували пароксетин в дозі 20 мг/добу протягом 3 міс; 3-тя група ($n=18$) — пацієнти, які в гострий період захворювання, окрім базисної терапії, отримували кортексин в дозі 10 мг/добу внутрішньом'язово, та ще один аналогічний курс лікування кортексином через 1 міс після виписки зі стаціонару, а також пароксетин у дозі 20 мг/добу з 14-го дня перебування у стаціонарі протягом 3 міс.

Циркулюючі імунні комплекси визначали за методом Ю.А. Гриневича та Н.І. Алфёрова (1981). Рівень повсякденної активності визначали за допомогою шкали Бартела (Мищенко Т.С. та співавт., 2008). Рівень у плазмі крові С-реактивного білка

(СРБ) та інтерлейкіну (ІЛ)-6 визначали імуноферментним методом (згідно з Інструкцією із застосування набору для виявлення інтерлейкіну-6 методом імуноферментного аналізу). Статистичний аналіз проводили з використанням програми «Statistica 6.0».

Результати та їх обговорення

Вплив кортексину та пароксетину на функціональний вихід та результати нейропсихологічного тестування у хворих в гострий та ранній відновний період ішемічного інсульту наведено на **рис. 1**.

Як видно з діаграми (див. **рис. 1**), на 3-тю добу після початку ішемічного інсульту рівень інвалідизації не відрізнявся між досліджуваними групами. З 14-ї доби індекс Бартела зростає у всіх групах, з деякою перевагою в 1-й та 3-й групах, проте достовірної різниці між групами не виявлено ($p>0,05$). До 3 міс після початку лікування у пацієнтів спостерігалось зростання індексу Бартела, що свідчить про зниження ступеня інвалідизації. У всіх обстежених групах на 3-му місяці спостереження відзначали достовірне зростання індексу Бартела порівняно з 14-ю добою ($p<0,05$), причому максимальний приріст цього показника (25%) зареєстровано у 3-й групі пацієнтів, які поєднано з базисною терапією отримували комбіноване лікування кортексином та пароксетиним.

При оцінці результатів рівня депресивних розладів за шкалою Гамільтона у пацієнтів всіх клінічних груп на 3-тю добу від початку ішемічного інсульту встановили наявність виражених депресивних розладів. Достовірної різниці між обстеженими групами не виявлено ($p>0,05$). Повторне тестування пацієнтів на 14-ту добу встановило нижчий рівень ступеня депресії за шкалою Гамільтона у 1-й та 3-й групах, на відміну від групи порівняння та 2-ї групи, проте статистично значущої різниці між обстежуваними групами не встановлено ($p>0,05$) (**рис. 2**).

Достовірно нижчу сумарну оцінку за шкалою Гамільтона у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп при зіставленні результатів з групою порівняння ($p<0,01$), а також

із 1-ю групою ($p<0,05$) зареєстровано на 3-му місяці після перенесеного інсульту.

Бальну оцінку рівня депресивних розладів у досліджуваних хворих залежно від схеми лікування наведено нижче (див. **рис. 2**).

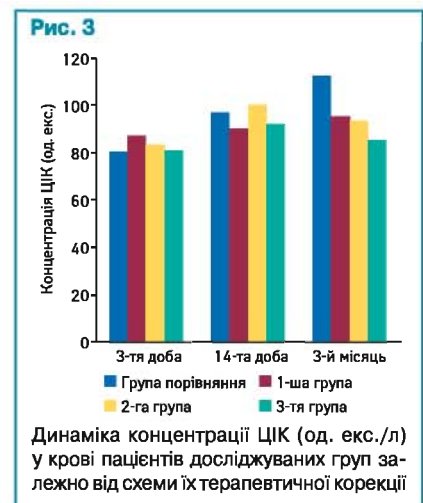
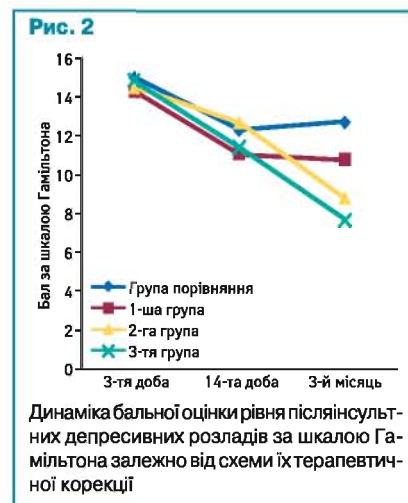
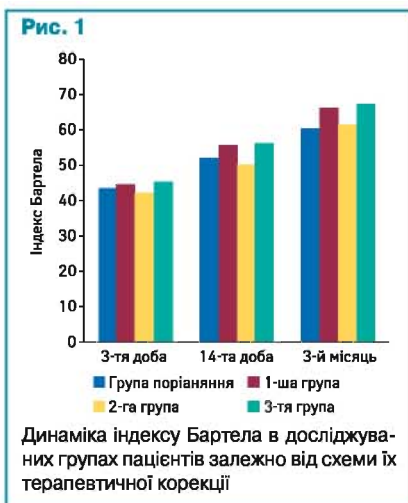
Результати аналізу бальної оцінки показників за шкалою Гамільтона свідчать, що на 3-му місяці після перенесеного інсульту стійке зменшення депресивних розладів спостерігали у групах пацієнтів, які приймали пароксетин, причому у групі пацієнтів, які додатково отримували повторні курси кортексину, рівень депресивних розладів був достовірно нижчим ($p<0,05$) і становив $7,22 \pm 0,09$.

Вплив кортексину та пароксетину на гуморальні фактори запалення в гострий та ранній відновний період ішемічного інсульту наведено в **таблиці**.

При аналізі результатів імунологічного обстеження крові пацієнтів у динаміці встановлено, що застосування у пацієнтів кортексину зумовлює протизапальний вплив, про що свідчать достовірно нижчі концентрації прозапального ІЛ-6 на 14-ту добу в плазмі крові пацієнтів 1-ї та 3-ї груп, які отримували курсове лікування цим препаратом додатково з 1-го дня захворювання ($p<0,05$) (див. **таблицю**).

При обстеженні рівня ІЛ-6 у плазмі крові у пацієнтів на 3-му місяці після перенесеного первинного ішемічного інсульту у всіх обстежених групах реєстрували позитивну динаміку щодо зменшення вираженості системних ознак запалення. Зазначимо, що порівняльний статистичний аналіз отриманих результатів на 3-му місяці між групами свідчив, що у 1-й та 3-й групах середні значення концентрації цього цитокіну були у межах референтних показників норми і достовірно нижчі, ніж у групі порівняння та 2-ї групи ($p<0,01$).

Результати аналізу динаміки зміни концентрації СРБ в плазмі крові пацієнтів із первинним ішемічним інсультом свідчать, що незалежно від типу отриманої терапії максимальну концентрацію СРБ реєстрували на 3-тю добу у всіх обстежених групах, причому достовірної різниці між середніми значеннями концентрації СРБ не встановлено (див. **таблицю**).



Таблиця Динаміка змін гуморальних показників запалення у пацієнтів із тривожно-депресивними розладами залежно від схеми їх терапевтичної корекції

Група	Показник					
	ІЛ-6, пг/мл		СРБ, мг/мл			
	3-тя доба	14-та доба	3-й місяць	3-тя доба	14-та доба	3-й місяць
Порівняння	14,37±0,69	12,89±0,64 $p_1 < 0,05$	8,18±0,41 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	9,91±0,45	8,94±0,43 $p_1 < 0,05$	4,32±0,32 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
1-ша	13,96±0,72 $p_3 > 0,05$	11,65±0,77 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	4,45±0,19 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	10,24±0,51 $p_3 > 0,05$	6,98±0,32 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	3,88±0,22 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$
2-га	13,32±0,65 $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	12,57±0,76 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	7,54±0,34 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,01$	10,13±0,51 $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	9,03±0,67 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,01$	4,29±0,25 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$
3-тя	14,88±0,80 $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 > 0,05$	10,02±0,49 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,05$	3,83±0,18 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$	9,97±0,49 $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 > 0,05$	6,82±0,34 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,05$	3,92±0,23 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$

p_1 – порівняно з 3-ю добою; p_2 – порівняно з 14-ю добою; p_3 – порівняно з групою порівняння; p_4 – порівняно з 1-ю групою; p_5 – порівняно з 2-ю групою.

Подібну динаміку щодо регресу гуморальної запальної відповіді зареєстровано і при аналізі зміни концентрацій СРБ у плазмі крові.

Найнижчі концентрації як ІЛ-6, так і СРБ відзначали у 3-й групі пацієнтів, які приймали комбінацію обох препаратів, у цій же групі пацієнтів зареєстровано найнижчий рівень депресивних розладів.

Крім цього, проаналізовано зміни вмісту імуноглобулінів різних класів та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), залежно від схеми терапевтичної корекції (рис. 3).

На 14-ту добу захворювання у всіх терапевтичних групах спостерігали наростання концентрації ЦІК у плазмі крові пацієнтів порівняно з 3-ю добою, причому у групі порівняння та у 2-й групі виявлена різниця була статистично достовірною ($p < 0,05$). На 3-й місяць лікування у пацієнтів групи порівняння спостерігали наростання концентрації ЦІК ($p < 0,05$ порівняно з 3-ю та 14-ю добою) (див. рис. 3).

На 3-й місяць спостереження середнє значення концентрації ЦІК у групі порівняння на 13% перевищувало значення у осіб 1-ї групи ($p < 0,05$), на 9% — у 2-й групі ($p > 0,05$) та на 31% — у 3-й групі ($p < 0,05$). Найнижчі концентрації ЦІК на 3-й місяць спостереження виявлено в пацієнтів, які приймали комбінацію кортексину та пароксетину, вони були нижчими порівняно з 14-ю добою у пацієнтів цієї групи ($p < 0,05$), проте між значеннями 1-ї та 3-ї груп на 3-му місяці достовірної різниці не встановлено.

Висновки

Проведений аналіз ефективності застосування кортексину та пароксетину у пацієнтів із депресивними розладами в гострий та ранній відновний період ішемічного інсульту виявив позитивну динаміку відносно згасання ознак хронічної запальної відповіді за показниками гуморального імунітету в пацієнтів, які застосували комбіновану терапію препара-

тами кортексин (в дозі 10 мг/добу курсом протягом 10 днів у гострий та ранній відновний період) та пароксетин (у дозі 20 мг/добу з 14-го дня захворювання протягом 3 міс) порівняно зі стандартною терапією, а саме:

1. Застосування кортексину в гострий та ранній відновний період первинного ішемічного інсульту знижує рівень гуморальних факторів запалення до 14-ї доби від початку захворювання та потенціє згасання ознак системної запальної відповіді на 3-й місяць від початку лікування.

2. Застосування курсу комбінованої терапії препаратами кортексин (у дозі 10 мг/добу курсом протягом 10 днів у гострий та ранній відновний період) та пароксетин (у дозі 20 мг/добу з 14-го дня захворювання протягом 3 міс) у пацієнтів із післяінсультними депресивними розладами порівняно зі стандартною терапією та монотерапією пароксетином ефективно знижує рівень прозапальних гуморальних факторів ІЛ-6 та СРБ у плазмі крові, починаючи з 14-ї доби та до 3 міс від початку захворювання.

3. Застосування курсу комбінованої терапії препаратами кортексин (у дозі 10 мг/добу курсом протягом 10 днів у гострий та ранній відновний період) та пароксетин (у дозі 20 мг/добу з 14-го дня захворювання протягом 3 міс) у пацієнтів із післяінсультними депресивними розладами порівняно зі стандартною терапією та монотерапією пароксетином ефективно знижує рівень інвалідації за індексом Бартела до 3 міс від початку захворювання.

4. Застосування курсу комбінованої терапії із препаратів кортексин (у дозі 10 мг/добу курсом протягом 10 днів у гострий та ранній відновний період) та пароксетин (у дозі 20 мг/добу з 14-го дня захворювання протягом 3 міс) у пацієнтів із післяінсультними депресивними розладами порівняно зі стандартною терапією та монотерапією пароксетином ефективно знижує рівень депресії за шкалою Гаміль-

тона та рівень серологічних маркерів запалення.

5. До кінця спостереження (3 міс) встановлено відсутність повної нормалізації показників запального процесу у пацієнтів з ішемічним інсультом, що є підставою для пошуків способів впливу на триваючий запальний процес у тканині головного мозку.

Список використаної літератури

Гриневич Ю.А., Алферов А.И. (1981) Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. Лаб. дело, 8: 493–495.

Зозуля І.С., Боброва В.І. (2006) Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в невропатології. Укр. невр. журн., 1: 7–12.

Мищенко В.М. (2006) Постінсультні стани у хворих на ішемічні порушення мозкового кровообігу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15. Ін-т неврології, психіатрії та наркології НАМН України, 20 с.

Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Трищинська М.А. (2008) Клінічні шкали і психодіагностичні тести у діагностиці судинних захворювань головного мозку. Метод. рекомендації, Харків, 36 с.

Хабилов Ф.А., Хайбуллин Т.И., Григорьев О.В. (2011) Комплексный подход к реабилитации постинсультных больных с двигательным дефицитом в раннем восстановительном периоде. Журн. неврол. психиатр., 4: 32–36.

Шевага В.М., Паєнок А.В., Кухленко О.Я. та ін. (2012) Стан гострофазових показників запалення та параметрів системи оксиду азоту в пацієнтів з первинним ішемічним інсультом. Прак. медицина, 4: 96–100.

Anisman H., Hayley S. (2012) Inflammatory factors contribute to depression and its comorbid conditions. Sci. Signal, 5(244): pe45.

Benakis C., Hirta L., Du Pasquier R.A. et al. (2009) Inflammation and stroke. Cardiovasc. Med., 12: 143–150.

Bogousslavsky J. (2003) William Feinberg lecture 2002: emotions, mood, and behavior after stroke. Stroke, 34: 1046–1050.

Carson A.J., MacHale S., Allen K. et al. (2000) Depression after stroke and lesion location: a systematic review. Lancet, 356(9224): 122–126.

Gainotti G., Marra C. (2002) Determinants and consequences of post-stroke depression. Curr. Opin Neurol., 15: 85–89.

Maes M. (2008) The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. Neuro Endocrinol. Lett., 29(3): 287–291.

Maes M., Meltzer H.Y. (1995) The serotonin hypothesis of major depression. Selected chapters on mood disorders. Psychopharmacol. In: F. Bloom, D. Kupfer (Eds.) The fourth generation of progress. Raven Press, New York, 933–944.

Shevaga V., Payenok A., Kukhlenko O. et al. (2013) State of humoral and cellular immunity in patients with early post-stroke depression. Current topics in neurology, psychiatry and related disciplines, 1(2): 7–11.

Адреса для листування:

Паєнок Анжеліка Володимирівна
79010, Львів, вул. І. Миколайчука, 9
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького,
кафедра невропатології та нейрохірургії
факультету післядипломної освіти
E-mail: olhamelekh@yahoo.com

Держано 20.05.2015