



В.М. ШЕВАГА, А.В. ПАЄНОК,  
Р.В. КУХЛЕНКО, О.Я. КУХЛЕНКО

Львівський національний медичний університет  
ім. Данила Галицького

## Вплив комбінованої терапії кортексином та пароксетином на динаміку депресивних розладів у пацієнтів, які перенесли первинний ішемічний інсульт

**Мета** — провести порівняльну оцінку впливу раннього призначення антидепресантів та комбінації антидепресантів з курсовим лікуванням кортексином на динаміку депресивних розладів (ДР) у пацієнтів з первинним ішемічним інсультом (ІІ).

**Матеріали і методи.** Обстежено 68 пацієнтів з первинним церебральним ІІ у гострий (на 3-тю та 14-ту добу) та ранній відновний (через 3 міс) період. Залежно від лікувальної тактики пацієнтів розподілили на чотири групи: групу порівняння і три основні групи (монотерапія кортексином, монотерапія пароксетином, комбінована терапія пароксетином та кортексином). Оцінку рівня депресивних розладів проводили з використанням шкали Гамільтона на 3-тю, 14-ту добу та через 3 міс від початку захворювання. Визначали рівні ІА-6 та С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові в ті самі терміни.

**Результати.** У пацієнтів з ДР у гострий та ранній відновний період первинного ІІ спостерігають підвищення сироваткових концентрацій ІА-6 та С-РБ. Призначення кортексину в гострий та ранній відновний період ІІ знижує рівень гуморальних факторів запалення з вірогідно нижчими значеннями на 14-ту добу та через 3 міс. Зменшення ДР через 3 міс після ІІ спостерігали у групах пацієнтів, які приймали пароксетин, причому у групі пацієнтів, які додатково отримували повторні курси кортексину, рівень ДР був достовірно нижчий ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Призначення комбінації курсу кортексину та пароксетину у хворих з післяінсультними ДР порівняно зі стандартною терапією та монотерапією пароксетином зменшує рівень депресії за шкалою Гамільтона та вміст серологічних маркерів запалення.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, депресивні розлади, запалення, пароксетин, кортексин.

Депресія у хворих, які перенесли інсульт, має велике медичне та соціально-економічне значення. Часто, поряд з руховими розладами, депресія визначає прогноз якості життя пацієнта [1, 6, 9, 11, 14]. Депресія може розвиватися у відповідь на стрес, який виникає при гострому порушенні мозкового кровообігу [1, 10, 11]. У хворих, які в анамнезі вже переживали депресивний епізод, інсульт може спричинити загострення депресивної симптоматики [14]. Єдиної думки про перебіг післяінсультної депресії та асоційовані з нею чинники немає. До важливих факторів розвитку цього захворювання відносять тяжкість інсульту, ступінь інвалідизації, наявність розладів мови [9, 14]. На думку одних авторів,

ризик розвитку депресії вищий у разі лівопівкульних інсультів [9], інші автори не погоджуються з цим [11, 14]. Відомо також, що важливу роль у патогенезі післяінсультної депресії відіграють порушення нейро-медіаторного обміну. Проте численні дослідження обміну серотоніну, норадреналіну та ацетилхоліну в цієї категорії хворих засвідчили, що поява та ступінь вираження депресивних розладів не завжди зумовлені станом моноамінергічної передачі [6].

Скринінгове імунологічне дослідження крові пацієнтів з резистентними до лікування формами депресій виявило персистування ознак хронічного запалення [5, 12]. У наших попередніх роботах установлено зв'язок між підвищенням вмісту гумо-

ральних факторів запалення, прозапальних цитокінів та розвитком депресивних розладів у ранній відновний період ішемічного інсульту [8]. Відомо, що зміни імунітету після інсульту характеризуються розвитком реакцій місцевого та системного запалення, специфічними процесами автосенсибілізації, нейроімунорегенерації [4]. Дедалі частіше фармакологічні середники з нейроімунотулювальною дією розглядають як доповнення до стандартної терапії антидепресантами у хворих з депресією, котра пов'язана з органічними захворюваннями центральної нервової системи [1, 4, 10].

**Мета роботи** — провести порівняльну оцінку впливу раннього призначення антидепресантів та комбінації антидепресантів з курсовим лікуванням кортексином на динаміку депресивних розладів у пацієнтів з первинним ішемічним інсультом.

### Матеріали і методи

Обстежено 68 пацієнтів (17 жінок та 51 чоловіка) віком 45—64 років з первинним церебральним ішемічним інсультом (II) різної локалізації та ранніми післяінсультними депресивними розладами (> 7 балів за шкалою Гамільтона), які були обстежені в гострий (на 3-тю та 14-ту добу) та ранній відновний період (через 3 міс після перенесеного первинного II). У дослідження не залучали пацієнтів з початковим рівнем свідомості < 10 балів за шкалою ком Глазго. Ступінь неврологічного дефіциту за NIHSS при госпіталізації становив  $(11,4 \pm 1,6)$  бала.

Згідно з лікувальною тактикою пацієнтів з післяінсультними депресивними розладами розподілено на чотири групи: група порівняння ( $n = 16$ ) — пацієнти, які в гострий період захворювання отримували базисну терапію; основна група I ( $n = 18$ ) — пацієнти, які в гострий період захворювання, окрім базисної терапії, отримували лікування кортексином у дозі 10 мг/добу внутрішньом'язово, ще один аналогічний курс кортексину через 1 міс після виписки зі стаціонару; основна група II ( $n = 17$ ) — пацієнти, які з 14-ї доби перебування в стаціонарі отримували пароксетин у дозі 20 мг/добу протягом 3 міс; основна група III ( $n = 17$ ) — пацієнти, які в гострий період захворювання, окрім базисної терапії, отримували лікування кортексином у дозі 10 мг/добу внутрішньом'язово, ще один аналогічний курс кортексину — через 1 міс після виписки зі стаціонару, а також пароксетин у дозі 20 мг/добу з 14-ї доби перебування в стаціонарі протягом 3 міс.

Оцінку рівня депресивних розладів проводили з використанням шкали Гамільтона на 3-тю, 14-ту добу та через 3 міс від початку захворювання.

Лабораторні імунологічні обстеження передбачали визначення рівнів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові імуноферментним методом [2, 3].

### Результати та обговорення

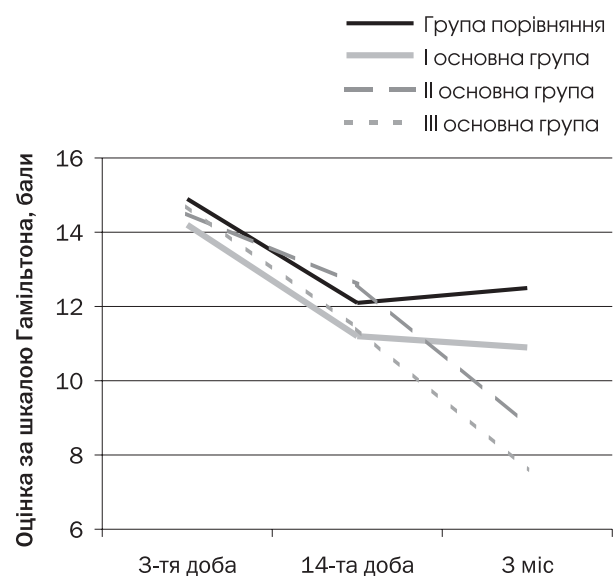
Отримані результати оцінки рівня депресивних розладів за шкалою Гамільтона у пацієнтів усіх клінічних груп на 3-тю добу від початку II засвідчили наявність виражених депресивних розладів. Достовірної різниці між обстеженими групами не виявлено ( $p > 0,05$ ). При повторному тестуванні пацієнтів на 14-ту добу перебування в стаціонарі встановлено нижчий ступінь депресії за шкалою Гамільтона в основних групах I та III порівняно з групою порівняння та основною групою II (рисунки), проте статистично значущої різниці між групами не зафіксовано ( $p > 0,05$ ).

Через 3 міс після перенесеного інсульту виявлено вірогідно нижчу сумарну оцінку за шкалою Гамільтона в групах II та III, ніж у групі порівняння ( $p < 0,01$ ) і групі I ( $p < 0,05$ ).

Аналіз бальної оцінки показників за шкалою Гамільтона виявив, що через 3 міс після перенесеного інсульту стійке зменшення депресивних розладів мало місце у групах пацієнтів, які приймали пароксетин. Рівень депресивних розладів був вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ) і становив  $(7,22 \pm 0,09)$  бала у групі пацієнтів, які додатково отримували повторні курси кортексину.

При аналізі результатів біохімічного обстеження крові пацієнтів у динаміці встановлено, що призначення кортексину чинило протизапальний вплив, про що свідчили вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчі концентрації прозапального ІЛ-6 у сироватці крові на 14-ту добу в пацієнтів, які отримували курсове лікування цим препаратом від першого дня захворювання (таблиця).

Кореляційний аналіз зміни концентрації С-РБ та ІЛ-6 на 14-ту добу виявив наявність між ними позитивного зв'язку середньої сили ( $r = +0,61$ ), що,



**Рисунки.** Динаміка рівня післяінсультних депресивних розладів залежно від схеми їх терапевтичної корекції

Т а б л и ц я  
Динаміка показників запалення у пацієнтів з тривожно-депресивними розладами залежно від схеми їх терапевтичної корекції

Група	ІЛ-6, пг/мл			С-реактивний білок, мг/мл		
	3-тя доба	14-та доба	Через 3 міс	3-тя доба	14-та доба	Через 3 міс
Порівняння (n = 16)	14,37 ± 0,69	12,89 ± 0,64 *	8,18 ± 0,41 ***	9,91 ± 0,45	8,94 ± 0,43 *	4,32 ± 0,32 *#
I основна (n = 18)	13,96 ± 0,72	11,65 ± 0,77 *п	4,45 ± 0,19 ***п	10,24 ± 0,51	6,98 ± 0,32 **п	3,88 ± 0,22 ***п
II основна (n = 17)	13,32 ± 0,65	12,57 ± 0,76 <sup>1</sup>	7,54 ± 0,34 *#п <sup>11</sup>	10,13 ± 0,51	9,03 ± 0,67 п <sup>11</sup>	4,29 ± 0,25 ***# <sup>1</sup>
III основна (n = 17)	14,88 ± 0,80	10,02 ± 0,49 *п <sup>2</sup>	3,83 ± 0,18 ***п <sup>12</sup>	9,97 ± 0,49	6,82 ± 0,34 *п <sup>2</sup>	3,92 ± 0,23 ***п <sup>12</sup>

Різниця статистично значуща щодо показників на 3-тю добу: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Різниця статистично значуща щодо показників на 14-ту добу: #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$ .

Різниця статистично значуща щодо показників групи порівняння: <sup>п</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>пн</sup>  $p < 0,01$ .

Різниця статистично значуща щодо показників I групи: <sup>1</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>11</sup>  $p < 0,01$ .

Різниця статистично значуща щодо показників II групи: <sup>2</sup>  $p < 0,05$ .

ймовірно, пояснюється прямим патогенетичним зв'язком між цими гуморальними чинниками запальної відповіді, адже відомо, що ІЛ-6 є прямим індуктором вивільнення С-РБ у системний кровотік з клітин печінки [11]. При обстеженні рівня сироваткового ІЛ-6 у пацієнтів на 3-й місяць після перенесеного первинного ІІ виявилось, що в усіх групах пацієнтів зареєстровано позитивну динаміку зниження системних ознак запалення. Порівняльний аналіз отриманих результатів дав змогу встановити, що в основних групах I та III середні значення концентрацій ІЛ-6 були в межах норми [2] і вірогідно нижчими, ніж у групі порівняння та основній групі II ( $p < 0,01$ ).

Аналіз динаміки концентрації С-РБ у сироватці крові пацієнтів з первинним ІІ показав, що незалежно від типу отриманої терапії максимальний рівень цього показника зареєстровано на 3-тю добу в усіх групах, різниця між середніми значеннями концентрації С-РБ була невірогідною. До 14-ї доби захворювання рівень цього білка мав тенденцію до зниження і був вірогідно нижчим (див. таблицю).

Схожу динаміку щодо регресу гуморальної запальної відповіді зафіксовано і при аналізі змін сироваткового рівня С-РБ.

Найнижчі концентрації як ІЛ-6, так і С-РБ, виявлено в групі пацієнтів, які приймали комбінацію

препаратів кортексину та пароксетину. У хворих цієї ж групи зареєстровано найнижчий рівень депресивних розладів.

### Висновки

У пацієнтів з депресивними розладами в гострий та ранній відновний період первинного ішемічного інсульту спостерігається збереження ознак системної гуморальної запальної відповіді, що виявляється підвищенням сироваткових концентрацій ІЛ-6 та С-РБ. Між цими показниками встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = +0,61$ ).

Призначення кортексину в гострий та ранній відновний період первинного ішемічного інсульту знижує рівень гуморальних факторів запалення до 14-ї доби від початку захворювання та сприяє зменшенню ознак системної запальної відповіді до 3-го місяця.

Призначення курсу кортексину (в дозі 10 мг/добу протягом 10 діб у гострий та ранній відновний період) та пароксетину (в дозі 20 мг/добу з 14-ї доби захворювання протягом 3 міс) у хворих з післяінсультними депресивними розладами порівняно зі стандартною терапією та монотерапією пароксетином ефективно знижує рівень депресії за шкалою Гамільтона та вміст серологічних маркерів запалення.

### Література

- Гусев Е.И., Гехт А.Б., Боголепова А.Н. и др. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт // Инсульт.— 2001.— Из. 3.— С. 28—31.
- Инструкция по применению набора для определения интерлейкина-6 методом иммуноферментного анализа.— Вектор-бест.— А-8768.
- Инструкция по применению набора для количественного определения С-реактивного белка методом иммуноферментного анализа.— Вектор-бест.— А-9002.
- Камчатнов П.Р., Рулева Г.Ю., Дукин С.Ф. и др. Содержание нейроспецифических белков и аутоантител к ним в сыворотке крови больных с острым ишемическим инсультом // Журн. неврол. и психиатр.— 2009.— № 5.— С. 69—72.

5. Ключник Т.П., Сиряченко Т.М., Сарманова З.В. и др. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии // Журн. неврол. и психиатр.— 2009.— № 4.— С. 55—58.
6. Маркин С.П. Реабилитация больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Журн. неврол. и психиатр.— 2010.— № 12.— С. 41—46.
7. Скворцова В.И., Петрова Е.А., Брусков О.С. и др. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств // Журн. неврол. и психиатр.— 2010.— № 7.— С. 35—40.
8. Шевага В.М., Паенок А.В., Кухленко Р.В. Патогенетичні особливості розвитку ранніх післяінсультних депресивних розладів та підходи до їх комплексної корекції // Вісн. наук. досліджень.— 2011.— № 4.— С. 121—123.
9. Bogousslavsky J. William Feinberg Lecture 2002: Emotions, mood, and behavior after stroke // Stroke.— 2003.— Vol. 34.— P. 1046—1050.
10. Caeiro L., Ferro J.M., Santos C.O. et al. Depression in acute stroke // J. Psychiatry Neurosci.— 2006.— Vol. 3.— P. 377—383.
11. Folstein M.F., Maiberger R., McHugh P. Mood disorders as a specific complication of stroke // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.— 1977.— Vol. 40.— P. 1018—1020.
12. Loftis J.M., Huckansa M., Morasco B.J. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: Current theories and novel treatment strategies // Neurobiol. Dis.— 2010.— Vol. 37.— P. 519—533.
13. Majello B., Arcone R., Toniatti C., Ciliberto G. Constitutive and IL-6-induced nuclear factors that interact with the human C-reactive protein promoter // EMBO J.— 1990.— Vol. 9.— P. 457—465.
14. Robinson R.G. Neuropsychiatric consequences of stroke // Ann. Rev. Med.— 1997.— Vol. 8.— P. 217—229.

В.Н. ШЕВАГА, А.В. ПАЕНОК, Р.В. КУХЛЕНКО, О.Я. КУХЛЕНКО

### Влияние комбинированной терапии кортексином и пароксетином на динамику депрессивных расстройств у пациентов, перенесших первичный ишемический инсульт

**Цель** — провести сравнительную оценку влияния раннего назначения антидепрессантов и комбинации антидепрессантов с курсовым лечением кортексином на динамику депрессивных расстройств (ДР) у пациентов, перенесших первичный ишемический инсульт (ИИ).

**Материалы и методы.** Обследовано 68 пациентов с первичным церебральным ИИ в острый (на 3-и и 14-е сутки) и ранний восстановительный (через 3 мес) период. В зависимости от лечебной тактики пациентов распределили на четыре группы: группу сравнения и три основные группы (монотерапия кортексином, монотерапия пароксетином, комбинированная терапия пароксетином и кортексином). Оценку уровня ДР проводили с использованием шкалы Гамильтона на 3-и, 14-е сутки и через 3 мес от начала заболевания. Определяли уровни ИЛ-6 и С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови в те же сроки.

**Результаты.** У пациентов с ДР в острый и ранний восстановительный период первичного ИИ наблюдается повышение сывороточных концентраций ИЛ-6 и С-РБ. Назначение кортексина в острый и ранний восстановительный период ИИ снижает уровень гуморальных факторов воспаления с достоверно более низкими значениями на 14-е сутки и через 3 мес. Уменьшение ДР через 3 мес после ИИ наблюдали в группах пациентов, принимавших пароксетин, причем в группе пациентов, дополнительно получавших повторные курсы кортексина, уровень ДР был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Назначение комбинации курса кортексина и пароксетина у больных с постинсультными ДР по сравнению со стандартной терапией и монотерапией пароксетином снижает уровень депрессии по шкале Гамильтона и содержание серологических маркеров воспаления.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, депрессивные расстройства, воспаление, пароксетин, кортексин.

V.M. SHEVAGA, A.V. PAYENOK, R.V. KUKHLENKO, O.Ya. KUKHLENKO

### Influence of combined treatment with cortexin and paroxetine on the dynamics of depression in patients with primary ischemic stroke

**Objective** – to conduct the comparative evaluation of early administration of antidepressants and combinations of antidepressants with cortexin for treatment of post-stroke depressive disorder (DD) in patients with primary ischemic stroke (IS).

**Methods and subjects.** 68 patients with primary cerebral IS in acute (3 and 14 days) and early recovery period (3 months) were examined. According to the treatment strategy, patients were divided into 4 groups: control group and three main groups, depending on the combination of designated compared drugs (cortexin, paroxetine, or combination of paroxetine and cortexin). Assessment of the level of DD was performed with the Hamilton Depression Scale at 3; 14 days and 3 months after IS onset. Laboratory tests included determination of IL-6 and CRP concentrations in serum at similar terms.

**Results.** Patients with DD in acute and early post-stroke periods of the primary IS demonstrated increasing of IL-6 and CRP concentrations in serum. Cortexin administration in acute and early post-stroke periods of the primary IS decreases inflammation humoral factors level with evidenced lower indexes at 3 and 14 days. The reduction of DD cases 3 months following IS was observed in patients with paroxetine administration. Moreover patients, who were given additional cortexin administration, demonstrated significantly lower DD level ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** A combination of a cortexin and paroxetine in patients with post-stroke DD while compared with standard therapy and monotherapy with paroxetine effectively reduces depression according to the Hamilton scale score and reduces level of serum markers of inflammation.

**Key words:** ischemic stroke, depression, inflammation, paroxetine, cortexin.