

Мелатонинергические антидепрессанты в терапии постинсультной депрессии

С.М. Кузнецова, С.Ф. Глушко

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

Резюме. В статье представлены данные о влиянии препарата Мелитор (агомелатина) на психоэмоциональную деятельность, церебральную гемодинамику, биоэлектрическую активность головного мозга и их межсистемные взаимосвязи у больных с постинсультной депрессией. 30 пациентов с постинсультной депрессией принимали Мелитор в дозе 25 мг в сутки в течение 2 месяцев. Установлено, что у больных с постинсультной депрессией Мелитор оказывает положительное влияние на психоэмоциональную деятельность, улучшает церебральную гемодинамику, гармонизирует структуру биоэлектрической активности головного мозга. У больных с правополушарным инсультом более выражено влияние Мелитора на церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга, чем у больных с левополушарным инсультом. Мультимодальное действие Мелитора оправдывает применение препарата при восстановительном лечении постинсультных больных в плане улучшения как функционального, так и психоэмоционального состояния.

Ключевые слова: ишемический инсульт, постинсультная депрессия, церебральная гемодинамика, биоэлектрическая активность головного мозга, Мелитор.

Реабилитация больных, перенесших инсульт, является важной медико-социальной проблемой. Инсульт вызывает нарушение в двигательной, чувствительной, психоэмоциональной сфере, сужается диапазон социально-бытовой деятельности. Для восстановления ходьбы, самообслуживания бытовых навыков, статичности необходима длительная и систематическая реабилитация [3, 15]. К числу факторов, отрицательно влияющих на реабилитацию больных с инсультом, относятся изменения в психоэмоциональной сфере: депрессия и деменция [9, 18]. Одним из основных механизмов отрицательного влияния депрессивных расстройств на эффективность восстановительного лечения является снижение мотивации пациента при участии в реабилитационных мероприятиях [2, 13].

Распространенность постинсультной депрессии колеблется в пределах 40-50%; женщины более подвержены васкулярной депрессии, пик наблюдается в первые 3-6 месяцев после инсульта, однако риск появления депрессии остается высоким в течение первых

двух лет [8, 17]. Факторами риска постинсультной депрессии считают возраст, наличие подкорковой атрофии перед инсультом, семейный и личностный анамнез с указанием на психические нарушения в прошлом [12, 20]. Установлено, что постинсультная депрессия имеет сильную корреляцию с когнитивными нарушениями, пассивным восприятием качества жизни и повышенной смертностью [7, 11, 22]. У больных с постинсультной депрессией, по данным транскраниальной доплерографии, отмечается снижение скорости мозгового кровотока [4]. Именно поэтому адекватная терапия постинсультной депрессии должна рассматриваться не только как возможность уменьшить выраженность депрессивных симптомов, но также как способ улучшить качество жизни, усилить эффективность реабилитации и уменьшить степень выраженности физических нарушений у больных, перенесших инсульт [6, 16]. В последние годы отмечают, что определенные группы антидепрессантов при применении в острый период инсульта повышают пластичность мозга и тем самым спо-

собствуют максимальному неврологическому восстановлению после инсульта [10].

Медикаментозная терапия депрессии рассматривается как составная часть процесса реабилитации у больных, перенесших инсульт [19]. Основным методом современного лечения депрессии является назначение антидепрессантов [23]. Совершенствование подходов к лечению постинсультной депрессии происходит в соответствии с развитием моноаминовой гипотезы депрессивных состояний, связанных с дефицитом серотонина и норадреналина в синаптической щели [14]. Наиболее часто при лечении постинсультной депрессии используются ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Этот класс антидепрессантов вызывает меньшее число побочных эффектов, чем трициклические антидепрессанты, которые часто вызывают кардиотоксические реакции. Однако и применение СИОЗС также ограничено из-за наличия популяции больных с цереброваскулярной патологией, рефрактерных к терапии СИОЗС [6, 23].

Препаратом первого выбора при терапии постинсультных депрессий у лиц пожилого возраста являются антидепрессанты нового поколения, в частности мелатонинергические антидепрессанты [1]. Представителем данного класса является агомелатин (препарат Мелитор® производства компании Servier). Мелитор — антидепрессант, способный восстанавливать циркадные ритмы, которые нарушены у пациентов с депрессией. Мелитор является агонистом МТ-1 и МТ-2 мелатониновых рецепторов и антагонистом серотониновых 5-HT_{2c} рецепторов, которые находятся в супрахиазмальном ядре, регулирующем циркадные ритмы [21]. Влияние Мелитора на эти три типа рецепторов обеспечивает выраженный антидепрессивный и анксиолитический эффект. Терапевтический эффект Мелитора отмечают уже к концу 1-й недели терапии, когда происходит нормализация суточного ритма пациента, улучшается его дневная активность и качество сна, на 2-3-й неделе приема препарата улучшается настроение, когнитивные функции [1, 5, 13, 14].

Цель работы — комплексный анализ влияния Мелитора на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт, с постинсультной депрессией.

Материалы и методы

30 больных пожилого возраста принимали препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 2 месяцев. До и после приема Мелитора проводилось комплексное обследование, включающее нейropsychологические исследования (геронтологическая шкала депрессивности, шкала Гамильтона), оценку уровня социально-бытовой активности (индекс Бартела), анализ состояния церебральной гемодинамики (прибор EnVisor, PHILIPS) и биоэлектрической активности головного мозга (Neurofax EEG-1100K, NIHON KONDEN). Для статистической обработки полученных данных был использован пакет прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Наличие корреляционных связей между показателями церебральной гемодинамики и интенсивностью основных ритмов ЭЭГ устанавливали путем определения коэффициента корреляции, при этом учитывали статистически достоверные сильные корреляционные связи ($r \geq 0,70$).

Результаты и их обсуждение

Анализ динамики субъективных жалоб у больных, перенесших ишемический инсульт, с депрессией до и после 2-месячного курса Мелитора показал, что препарат уменьшает количество и интенсивность жалоб (табл. 1).

Так, через 2 месяца после приема Мелитора у больных с право- и левополушарным инсультом улучшается сон, уменьшается утомляемость при физических упражнениях, головные боли, раздражительность.

У больных, перенесших инсульт, под влиянием Мелитора статистически достоверно снижается уровень депрессии, тревоги (табл. 2).

По показателям геронтологической шкалы депрессии у больных с правополушарным инсультом Мелитор вызывает несколько более выраженное снижение уровня депрессии, чем у больных с левополушарной локализацией инсульта. У больных с левополушарным инсультом статистически достоверно снижаются показатели конституционной тревоги по шкале Спилбергера — Ханина (до лечения — $46,7 \pm 2,1$ после — $38,1 \pm 1,8$ балла) и реактивной тревожности (соответственно с $44,6 \pm 2,2$ до $34,2 \pm 1,1$ балла). У больных с локализацией инсульта в правой гемисфере Мелитор так-

Таблица 1 Динамика субъективных жалоб у больных, перенесших ишемический инсульт, до и после курса Мелитора, %

Жалобы	Больные с локализацией ишемического очага в правом полушарии		Больные с локализацией ишемического очага в левом полушарии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Плохой сон	46,7	16,7	43,3	20
Нарушение внимания	40	20	40	16,7
Нарушение аппетита	43,3	26,7	40	23,3
Внутреннее напряжение	50	16,7	46,7	20
Головные боли	50	20	43,3	23,3
Физическая утомляемость при ЛФК	50	20	46,7	16,7

Примечания к табл. 1-3: * — статистически достоверные отличия между показателями до и после лечения.

Таблица 2 Динамика показателей шкалы депрессии Гамильтона и геронтологической шкалы у больных, перенесших ишемический инсульт, до и после курса Мелитора, баллы

Шкалы	Больные с локализацией ишемического очага в правом полушарии		Больные с локализацией ишемического очага в левом полушарии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Геронтологическая	15,1±1,3	7,1±1,8*	11,2±1,2	4,3±1,2*
Гамильтона	21,0±1,5	8,2±1,05*	19,0±1,2	7,4±1,0*

же снижает уровень конституционной (с 51,5±2,0 до 41,4±2,31 балла) и реактивной (с 47,1±1,8 до 37,0±3,1 балла) тревожности.

Таким образом, у больных, перенесших ишемический инсульт, Мелитор оказывает анксиолитический эффект: уменьшает симптомы тревоги в рамках депрессивных расстройств. У больных статистически достоверно снижается уровень как психической, так и соматической составляющей тревоги.

У больных, перенесших инсульт, под влиянием приема Мелитора увеличивается уровень социально-бытовой активности по шкале Бартела с 78,3±2,4 до 91,5±1,8 балла, клинически это проявляется повышением двигательной активности и расширением диапазона бытового самообслуживания, улучшением координации.

Для оценки механизмов, определяющих влияние Мелитора на психоэмоциональное со-

Таблица 3 Динамика линейной систолической скорости кровотока у больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием курсового приема препарата Мелитор, см/с

Сосуды		Больные с локализацией ишемического очага в правом полушарии		Больные с локализацией ишемического очага в левом полушарии	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
		ОСА	Пораж.	61,9±4,3	64,2±4,5
	Интактн.	75,0±5,2	73,1±5,5	66,3±5,6	69,9±4,6
ВСА	Пораж.	75,5±2,5	70,7±2,3	72,2±7,6	73,7±5,5
	Интактн.	61,9±1,7	70,8±2,2*	63,8±2,8	65,6±2,6
ПА	Пораж.	36,1±1,5	42,7±1,9*	44,1±2,2	44,9±2,3
	Интактн.	38,2±1,9	45,7±2,3*	39,8±1,1	42,5±2,1
ПМА	Пораж.	80,8±2,2	87,0±2,5*	94,6±4,7	95,2±5,3
	Интактн.	75,2±2,0	87,7±2,1*	94,2±5,7	88,4±4,9
СМА	Пораж.	87,9±4,1	103,7±4,5*	92,7±5,2	94,5±5,5
	Интактн.	106,0±4,8	104,9±3,5	107,0±4,1	107,9±6,4
ЗМА	Пораж.	46,4±1,4	52,7±2,9*	52,5±2,2	52,8±3,1
	Интактн.	49,0±1,3	53,7±3,1	54,6±2,1	54,6±2,3
БА		53,2±2,4	61,0±3,4*	54,1±3,1	61,9±2,5*

стояние больных, перенесших ишемический инсульт, был проведен анализ функционального состояния мозга (по показателям мозгового кровообращения и биоэлектрической активности головного мозга) до и после курсового лечения Мелитором. У больных, перенесших инсульт, Мелитор улучшает церебральную гемодинамику, так как статистически достоверно увеличивается ЛССК в отдельных сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов.

Однако следует отметить, что влияние препарата на скоростные показатели мозгового кровотока имеет полушарные особенности (табл. 3). У больных, перенесших ишемический инсульт, с локализацией ишемического очага в правом полушарии статистически достоверно увеличивается ЛССК в правой СМА, левой ВСА, в двух ПА, двух ПМА и БА. У левополушарных больных под влиянием приема Мелитора статистически достоверно увеличивается ЛССК только в БА.

У больных, перенесших ишемический инсульт, курсовой прием препарата Мелитор вызывает снижение индексов периферического сопротивления, преимущественно у больных с локализацией очага в левом полушарии. Так, у правополушарных больных под влиянием Мелитора статистически достоверно снижается пульсаторный индекс в интактной СМА (до ле-

чения — $0,8 \pm 0,05$, после — $0,7 \pm 0,02$), тогда как у левополушарных больных снижается пульсаторный индекс в пораженной ВСА ($0,9 \pm 0,04$ и $0,8 \pm 0,03$ соответственно) и интактной ПМА ($0,8 \pm 0,02$ и $0,7 \pm 0,03$), а также индекс циркуляторного сопротивления в пораженной ПМА (до лечения — $0,5 \pm 0,02$, после — $0,4 \pm 0,03$), что свидетельствует о несколько более выраженном положительном влиянии Мелитора на индексы периферического сопротивления у больных, перенесших инсульт, с локализацией очага в левом полушарии.

Принимая во внимание, что компьютерная ЭЭГ позволяет количественно оценить степень и структуру функциональных изменений головного мозга и их динамику, что может служить объективным критерием для оценки механизмов действия препаратов у больных инсультом, был проведен анализ биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультной депрессией под влиянием курсового приема Мелитора. Установлено, что структура реорганизации интенсивности основных ритмов ЭЭГ под влиянием Мелитора у больных, перенесших инсульт, имеет определенные полушарные особенности.

У больных с правополушарным инсультом Мелитор снижает во всех областях двух полушарий интенсивность в диапазоне дельта- (максимум в лобной области пораженного полушария: до лечения — $1,2 \pm 0,01$, после — $0,8 \pm 0,07$ мкВ) и тета-ритмов (максимум в центральной области пораженного полушария: до лечения — $1,2 \pm 0,01$,

после — $0,9 \pm 0,01$ мкВ) на фоне повышения интенсивности альфа1-ритма (максимум в центральной области пораженного полушария: $0,9 \pm 0,02$ и $1,6 \pm 0,03$ мкВ соответственно) и частоты альфа-ритма (максимум в центральной области интактного полушария: до лечения — $9,8 \pm 0,03$, после — $10,5 \pm 0,02$ Гц) — см. рис. 1.

У больных с левополушарным инсультом под влиянием Мелитора статистически достоверно повышается интенсивность только в диапазоне альфа1- (максимум в лобной области интактного полушария: до лечения — $1,1 \pm 0,01$, после — $1,5 \pm 0,01$ мкВ) и альфа2-ритмов (максимум в центральной области пораженного полушария: $0,6 \pm 0,01$ и $1,5 \pm 0,04$ мкВ соответственно) в двух полушариях (рис. 1).

Под влиянием Мелитора у больных с постинсультной депрессией происходит реорганизация и межсистемных взаимоотношений между церебральной гемодинамикой и структурой биоэлектрической активности головного мозга. Тип реорганизации имеет выраженные полушарные особенности.

Структура корреляционных связей между интенсивностью основных ритмов ЭЭГ и показателями мозгового кровотока до и после приема препарата Мелитор у больных с правополушарным инсультом количественно и качественно отличается от структуры корреляционных связей у больных с левополушарным инсультом.

У больных с депрессией с правополушарным инсультом Мелитор увеличивает количество

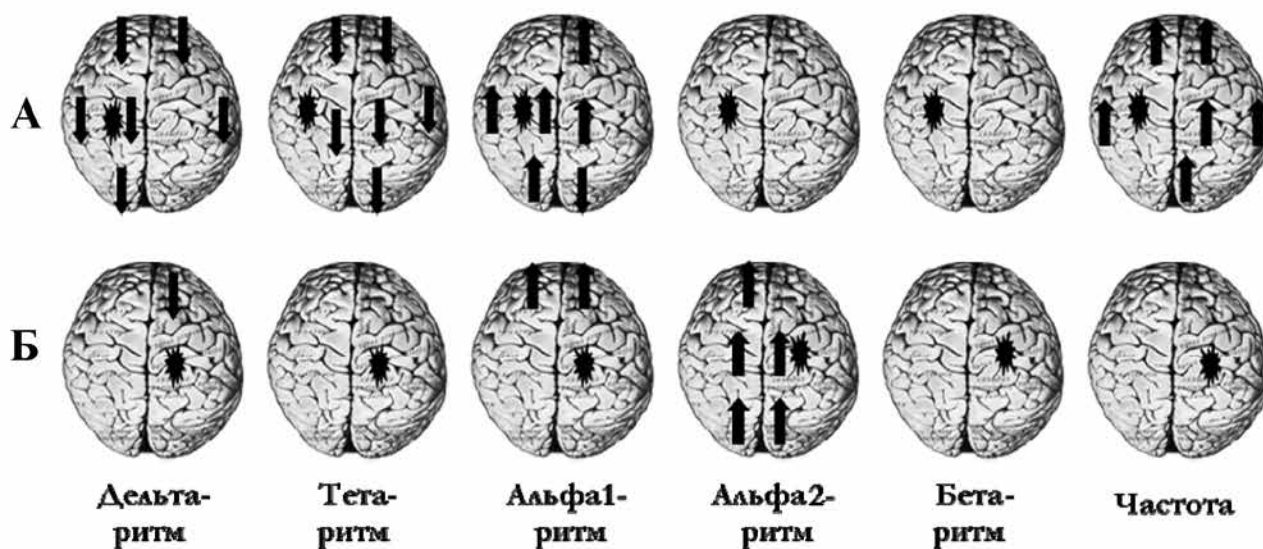


Рисунок 1 Статистически достоверные изменения интенсивности основных ритмов ЭЭГ у больных, перенесших ишемический инсульт, с локализацией очага в правом (А) и левом (Б) полушариях под влиянием Мелитора

корреляционных связей между интенсивностью в диапазоне дельта- и тета-ритмов с 3 до 9 и между интенсивностью в диапазоне альфа1- и альфа2-ритмов с 3 до 11 (рис. 2).

У больных с депрессией с левополушарным инсультом сужается диапазон взаимосвязей интенсивности основных ритмов ЭЭГ с показателями церебральной гемодинамики. До приема Мелитора отмечается 7 статистически достоверных корреляционных связей между интенсивностью медленных ритмов (дельта-, тета-) и ЛССК в сосудах каротидного бассейна, после приема констатируется только одна статистически достоверная корреляционная связь. У больных с ле-

вополушарным инсультом фоновое количество корреляционных связей между интенсивностью в диапазоне альфа1- и альфа2-ритмов и ЛССК в сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов — 16, после приема Мелитора корреляционные связи нивелируются.

Таким образом, у больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием Мелитора снижается уровень тревоги и депрессии, расширяется диапазон функциональной активности, улучшается церебральная гемодинамика и функционально-метаболические процессы в структурах, генерирующих биоэлектрическую активность головного мозга, а также происходит

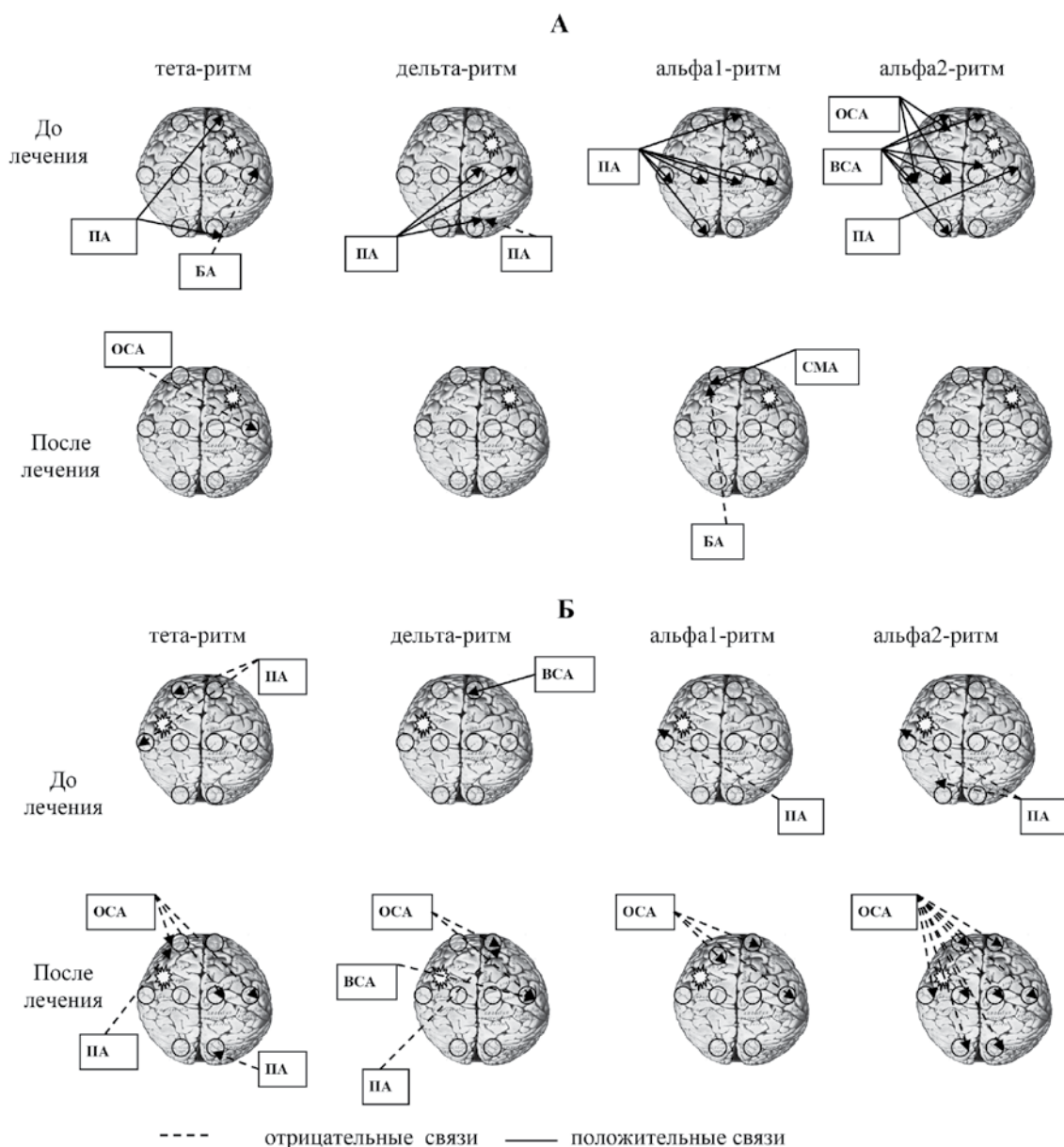


Рисунок 2 Структура изменений статистически достоверных сильных корреляционных связей ($r \geq 0,7$) между ЛССК в сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов и интенсивностью основных ритмов ЭЭГ у больных с депрессией с левополушарным (А) и правополушарным (Б) инсультом под влиянием Мелитора

реорганизация межсистемных взаимосвязей между церебральной гемодинамикой и показателями биоэлектрической активности головного мозга. Более выраженное влияние Мелитора на психоэмоциональную деятельность, церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга отмечается у больных с постинсультной депрессией с локализацией ишемического очага в правом полушарии.

Выводы

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. У больных, перенесших инсульт, курсовой прием (2 месяца) Мелитора в дозе 25 мг в сутки улучшает общее самочувствие, сон, уменьшает частоту и интенсивность головных болей, снижает уровень тревоги и депрессивности, расширяет диапазон социально-бытовой активности.
2. Влияние Мелитора на биоэлектрическую активность головного мозга у больных, перенесших атеротромботический инсульт в правой и левой гемисфере, характеризуется снижением интенсивности в диапазоне медленных ритмов на фоне увеличения интенсивности и частоты альфа-ритма.
3. Мелитор улучшает церебральную гемодинамику у больных, перенесших ишемический инсульт. При локализации ишемического очага в правой гемисфере увеличиваются скоростные показатели мозгового кровотока в отдельных сосудах каротидного (СМА, ПМА, ВСА) и вертебро-базилярного (ПА) бассейнов. У больных с левополушарным инсультом под влиянием Мелитора статистически достоверно увеличивается ЛССК только в сосудах ВББ (ОА).
4. У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии более выражено, чем у больных с левополушарным инсультом, влияние Мелитора на церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга.
5. Под влиянием курсового приема Мелитора у больных, перенесших ишемический инсульт в левом полушарии, в 7 раз уменьшается диапазон корреляционных взаимосвязей между ЛССК и интенсивностью отдельных ритмов ЭЭГ, у больных с правополушарным

инсультом увеличиваются в 4 раза, что свидетельствует о полушарных особенностях реорганизации взаимосвязей между церебральной гемодинамикой и биоэлектрической активностью головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт.

Список использованной литературы

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. — СПб: Система, 2007. — 40 с.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 198 с.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 250 с.
4. Кузнецов В.В., Глушко С.Ф. Состояние церебральной гемодинамики у больных с постинсультной депрессией // Психичне здоров'я. — 2013. — № 2. — С. 11-17.
5. Кузнецова С.М., Глушко С.Ф. Терапия постинсультной депрессии: мелатонинергические антидепрессанты // Медична газета «Здоров'я України». — Березень, 2012. — С. 2-3.
6. Мосолов С.Н. Место традиционных антидепрессантов в современной терапии депрессивных и тревожных расстройств. — М., 2005. — 28 с.
7. Савина М.А. Клиника постинсультных депрессий // Психические расстройства в общей медицине. — 2006. — № 2. — С. 45-50.
8. Смуглевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 425 с.
9. Фокин В.Ф., Боголепова И.Н., Гутник Б. и др. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. — М.: Научный мир, 2009. — 836 с.
10. Annoni J.M., Staub F., Bruggimann L. et al. Emotional disturbances after stroke // Clin. Exp. Hypertens. — 2006. — Vol. 28 (3-4). — P. 243-249.
11. Bartoli F., Lillia N., Lax A. et al. Depression after Stroke and Risk of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis // Stroke Research and Treatment. — 2013. — P. 862-978.
12. Emerski E., Robinson R. The neuropsychiatry of stroke // Psychosomatics. — 2000. — Vol. 41. — P. 5-14.
13. Gainotti G., Antonucci G., Marra C., Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy and functional recovery // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2001. — Vol. 71. — P. 258-261.
14. Hackett M.L., Anderson C.S., House A.O. Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies // Stroke. — 2005. — 36 (5). — P. 1098-1103.
15. Geyer J.D., Gomez C.R. Stroke. A practical approach. — Lippicott Williams&Wilkins, 2009. — 361 p.
16. Jeong Y.-J., Kim W.-C., Kim Y.-S., Choi K.-W., Son S.-Y., Jeong Y.-G. The Relationship between Rehabilitation and Changes in Depression in Stroke Patients // Journal of Physical Therapy Science. — 2014. — 26 (8). — P. 1263-1266.
17. Kasper S., Hale A., Lemoine P. Depression after stroke // The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. — Vol. 19 (Suppl. 3). — P. S412.

Повний перелік літератури — в редакції.

Надійшла до редакції 29.06.2017 р.