

Постинсультная депрессия (ПД), взаимосвязь между инсультом и депрессией

Ю.А. Старчина

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Представлен обзор данных литературы об эпидемиологии постинсультной депрессии (ПД), ее патогенетических механизмах, взаимосвязи между инсультом и депрессией. Приведены клинические варианты ПД, результаты исследований эффективности антидепрессантов у таких пациентов, использования эсциталопрама.

Ключевые слова: ишемический инсульт, постинсультная депрессия, сосудистая депрессия, антидепрессанты, эсциталопрам.

Контакты: Юлия Александровна Старчина yul-starchina@yandex.ru

Post-stroke depression: scientifically substantiated approaches to choosing therapy

Yu.A. Starchina

Department of Nervous Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow Medical University

The paper reviews the data available in the literature on the epidemiology of post-stroke depression (PSD), its pathogenetic mechanisms, and an association between stroke and depression. It gives the clinical types of PSD, the results of trials of the efficacy of antidepressants in these patients, and the use of escitalopram.

Key words: ischemic stroke, post-stroke depression, vascular depression, antidepressants, escitalopram.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina yul-starchina@yandex.ru

Ишемический инсульт (ИИ) - одна из важнейших проблем современной неврологии. Ежегодно в мире регистрируется 15-20 млн случаев инсульта [1]. Наряду с современными методами коррекции факторов риска, профилактики и лечения инсульта все большее внимание уделяется терапии эмоциональных расстройств, сопутствующих ИИ, прежде всего постинсультной депрессии (ПД), которая ухудшает когнитивные функции и качество жизни пациентов, снижает их приверженность выполнению реабилитационных мероприятий и длительной терапии, направленной на вторичную профилактику ИИ, увеличивает период госпитализации, повышает риск суицида [2].

Взаимовлияние инсульта и депрессии представляется сложным. С одной стороны, перенесенный инсульт - фактор риска развития депрессии. С другой стороны, депрессия на 29% увеличивает вероятность возникновения инсульта в последующие 10-15 лет, а депрессия в активной стадии повышает риск инсульта у женщин на 41% [3] даже при условии контроля других факторов риска (артериальная гипертензия - АГ, сахарный диабет - СД, гиперхолестеринемия). Однако прямой связи между инсультом и депрессией нет, а существуют общие патогенетические механизмы, которые облегчают развитие одной патологии на фоне другой [3, 4].

Патогенное воздействие депрессии проявляется в постоянной активизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), симпатической гиперстимуляции, приводящей к повышению уровня кортикотропин- рилизинг-фактора, адренкортикотропного гормона и кортизола, что вызывает снижение синтеза мозгового нейротрофического фактора, изменение метаболизма фосфолипидов, значительное нарушение чувствительности глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов с усилением цитотоксического действия глутамата на нейроны, нарушение кальциевого гомеостаза, торможение транспорта глюкозы и повышение выработки свободных радикалов [3—6].

Эти механизмы при депрессии лежат в основе нарушения нейропластических процессов в ЦНС и повышают риск развития инсульта. Влияние длительной депрессии на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено характерными для нее взаимосвязанными механизмами. Так, гиперактивация ГГНС проявляется повышением уровня кортизола, который способствует развитию атеросклероза и оказывает аритмо-генное действие; симпатико-адреналовая активация вызывает вазоконстрикцию и активацию тромбоцитов, а также увеличивает частоту сердечных сокращений; повышается уровень маркеров воспаления в сыворотке крови (СРБ и провоспалительные

цитокины — интерлейкин 1; 6; 8 и 18, фактор некроза опухолей α [3, 4]. Кроме того, депрессия снижает приверженность регулярному лечению и контролю сосудистых факторов риска развития инсульта, с ней связаны негативизм, апатия, плохой аппетит и злоупотребление психоактивными веществами [7].

По данным разных авторов [3, 4, 8, 9], частота развития ПД — около 40% (от 30—50%), она максимальна в первые 3—6 мес после инсульта, а затем уменьшается на 50% в год. Из 100 больных, которых наблюдали в течение 18 мес с момента развития инсульта, в первые 2 мес симптомы ПД обнаруживались у 46, а через 1 год они впервые возникли лишь у 12 пациентов [10]. ПД, развивавшаяся в первые 3 мес после инсульта, называют ранней, она чаще наблюдается у женщин; поздней ПД в основном страдают мужчины [10]. У больных с ранним началом ПД ее симптомы сохраняются и через 12 мес, и через 18 мес. Течение ПД продолжительное. Симптомы большой депрессии можно наблюдать в течение 1 года, симптомы малой депрессии отмечаются у 20% пациентов более 2 лет [11].

Обсуждаются психологические и биологические факторы риска развития ПД [3—5, 8]. Безусловно, инсульт, являясь тяжелым и опасным заболеванием, может вызвать реактивную депрессию, которая на начальной стадии будет реакцией на болезнь, инвалидизацию, изменение социального и финансового статуса, потерю работы. Ряд исследователей [12] указывает на взаимосвязь ПД и тяжести инсульта, неврологического дефекта, когнитивных расстройств.

Во многих исследованиях подтверждается гипотеза существования биологической связи депрессии с локализацией ишемического очага в головном мозге, это позволяет расценивать ПД как осложнение, симптом инсульта, а не только как психологическую реакцию на болезнь. Факторами риска развития ПД являются генетическая предрасположенность, ранее перенесенный инсульт, локализация очагов в лобных отделах левого полушария головного мозга (фронтальная дорсолатеральная кора и базальные ганглии) и субкортикальных отделах правого полушария, высокий уровень образования, женский пол, афазия и когнитивные нарушения после инсульта [2—4].

Ассоциация ПД с очагами в левом полушарии выше, если депрессия развивается в первые 10 дней после инсульта. Эта связь с поражением левого полушария пропадает, если депрессия возникает спустя 3 мес после развития инсульта. Если же депрессия дебютирует через 1 год после развития инсульта, то прослеживается связь с поражением правого полушария головного мозга [13]. Тяжесть неврологического дефекта после инсульта не оказывает столь значительного влияния на развитие ПД, как локализация очага поражения.

Длительность ПД, по мнению ряда авторов, зависит от бассейна кровоснабжения, в котором произошел инсульт. Большая продолжительность депрессивного эпизода отмечается у пациентов с инсультом в бассейне средней мозговой артерии, нежели в вертебробазиллярном бассейне. В течение 6 мес депрессивная симптоматика сохранялась у 82% пациентов с инсультом в бассейне средней мозговой артерии и только у 20% с очагом в вертебробазиллярном бассейне. Через 1 год симптоматика полностью регрессировала у всех больных с инсультом в вертебробазиллярном бассейне, но сохранялась у 62% пациентов, перенесших инсульт в бассейне средней мозговой артерии [14].

Клинически ПД проявляется симптомами малой (у 10—30% пациентов) или большой (до 25%) депрессии [15]. Симптомы ПД сходны с таковыми типичной депрессии с поздним началом, но у больных, перенесших инсульт, чаще встречается психомоторная заторможенность, которая позволяет отличать ПД от идиопатической депрессии, характеризующейся затруднением концентрации внимания и ангедонией [3, 5].

Ряд исследователей предполагает также вероятность существования так называемой сосудистой депрессии, возникающей у пациентов пожилого возраста (после 65 лет) с цереброваскулярными факторами риска (АГ, СД, гиперлипидемия, атеросклероз сонных артерий, фибрилляция предсердий), перенесших клинический инсульт или имеющих множественные «немые» лакунарные инсульты либо поражение субкортикальных отделов белого вещества обоих полушарий [6, 16], что приводит к снижению объема подкорковых и лимбических структур, дисфункции лобно-подкорковых связей, отвечающих за эмоциональную сферу и когнитивные функции.

Среди родственников больных с сосудистой депрессией не отмечается повышения частоты депрессивных расстройств, что косвенно указывает на роль именно сосудистого фактора в развитии депрессии. Симптомы сосудистой депрессии включают в себя расстройства настроения, нейропсихологические нарушения исполнительных функций, психомоторную заторможенность, трудности постижения сути и ситуации в целом, снижение повседневной активности,

т. е. сочетание когнитивных нарушений по лобному типу с эмоционально-аффективными расстройствами. Нередко на первый план выступают не проявления собственно депрессии, а соматические жалобы на плохой сон, повышенную утомляемость и раздражительность, снижение внутренней энергии, ощущение беспомощности и безнадежности [3, 4, 6, 8]. Для сосудистой депрессии по сравнению с другими ее клиническими формами характерна также меньшая эффективность лечения антидепрессантами.

Диагностика симптомов ПД сложна при наличии у пациента афазии, агнозии, апраксии, нарушения памяти и других когнитивных расстройств [17]. Для оценки симптомов депрессии после инсульта используются стандартные шкалы и опросники, хорошо зарекомендовали себя шкала депрессии Бека, шкала тревоги и депрессии Гамильтона, госпитальная шкала тревоги и депрессии, гериатрическая шкала депрессии, SCL-90 [18]. Однако применение этих шкал невозможно у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями и речевыми расстройствами.

ПД значительно ухудшает прогноз выживаемости — пациенты с ПД умирают в 3,5 раза чаще в течение 10 лет после инсульта, чем больные без симптомов депрессии. У пациентов с симптомами большой депрессии смертность в течение 15 мес после инсульта в 8 раз выше, чем у больных без подобных симптомов [3, 8]. В свою очередь ремиссия ПД оказывает статистически значимое позитивное влияние на повседневную активность пациентов после инсульта, причем независимо от того, имели они симптомы малой или большой депрессии [19].

ПД — частое осложнение ИИ, однако диагностируется она далеко не во всех случаях и еще менее эффективно лечится. Терапия ПД должна быть неотъемлемой частью реабилитационных мероприятий после инсульта. Поскольку максимальная частота ПД приходится на 3-6-й месяц после инсульта и она не всегда возникает непосредственно после заболевания, необходим тщательный мониторинг симптомов ПД каждый месяц в течение первого года после инсульта.

Вероятно, наиболее эффективны для предупреждения ПД первичная и вторичная профилактика инсульта, коррекция сосудистых факторов риска. Лечить или не лечить ПД с применением антидепрессантов — сложный и неоднозначный вопрос. Пациенты, перенесшие инсульт, принимают, как правило, большое количество препаратов, поэтому у них велик риск полипрагмазии и лекарственного взаимодействия. Каждое лекарственное средство обладает рядом побочных эффектов, и антидепрессанты — не исключение [4, 20].

В ряде исследований предлагается раннее профилактическое назначение антидепрессантов пациентам после инсульта независимо от наличия симптомов депрессии. Такое предложение основано на мнении что общие для инсульта и депрессии патогенетические механизмы повреждения мозга включают в себя истощение моноаминов (серотонин, норэпинефрин, дофамин), повышение продукции кортизола и адренокортикотропного гормона, провоспалительных цитокинов и профилактическое применение антидепрессантов может модулировать этот патологический процесс [4].

Антидепрессанты улучшают процессы нейрогенеза, подавляемые гиперкортизолемией и снижением уровня серотонина в головном мозге, и тормозят индуцированное цитокинами воспаление [21, 22]. Результаты проведенных исследований оказались неоднозначными. Так, H. Paloma ki и соавт. [23] наблюдали 100 пациентов пожилого возраста с ИИ. Пациенты были рандомизированы в две группы, одна из которых получала плацебо, а другая — миансерин 60 мг/сут в течение 1 года. Частота развития большой депрессии в этой когорте составила 6% на начальной стадии наблюдения, 11% через 1 год и 16% через 1,5 года.

Оценка симптомов депрессии и функционального восстановления после инсульта проводилась через 2; 6; 12 и 18 мес. Не обнаружено статистически достоверных различий между двумя группами ни в показателях шкал депрессии, ни в показателях шкалы Ренкин и индекса Бартел к концу наблюдения. В исследовании R.E. Jorge и соавт. [24], напротив, показано, что 12-недельный курс флуоксетина или нортриптилина в первые 6 мес после инсульта улучшает показатели выживаемости у пациентов как с ПД, так и без ее симптомов.

Перенесшие инсульт 104 пациента были рандомизированы в три группы в зависимости от приема плацебо, нортриптилина или флуоксетина. 50 (48,1%) пациентов умерли в течение 9 лет наблюдения. Из 53 пациентов, получивших полный курс терапии антидепрессантами, через 9 лет были живы 36 (67,9%) по сравнению с 10 (35,7%) пациентами из группы плацебо. У пациентов, принимавших нортриптилин, наблюдались значительное уменьшение симптомов тревоги и улучшение восстановления повседневной активности.

Позитивные результаты профилактического лечения ПД эсциталопрамом получены R.G. Robinson и соавт. [25], которые наблюдали 176 пожилых пациентов в первые 3 мес после инсульта. Пациенты были рандомизированы в сходные по возрасту и тяжести инсульта три группы: эсциталопрам в дозе 5—10 мг/сут в течение 12 мес, плацебо или психотерапия. В этих группах отмечены статистически значимые различия: у пациентов, получавших эсциталопрам, депрессия развилась в 8,5% случаев, у леченных плацебо — в 22,4%, в группе психотерапии — в 11,9%. Таким образом, без терапии эсциталопрамом депрессия развивалась в 4,5 раза чаще. Несмотря на полученные результаты, в настоящее время превентивное лечение ПД практически не проводится, следует рекомендовать терапию только уже развившейся и диагностированной ПД.

При выборе антидепрессанта для лечения ПД важно помнить, что применение трициклических антидепрессантов у пациентов после инсульта ограничено из-за большого количества побочных эффектов, обусловленных их альфа1-адренергическим блокирующим (ортостатическая гипотензия), антихолинергическим (задержка мочи, запор, аритмогенный эффект) и гистаминергическим (седация, ухудшение когнитивных функций) действием.

Группа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) включает в себя флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам и эсциталопрам. К их возможным побочным эффектам относятся бессонница, диарея, головная боль, сексуальная дисфункция, возможные суицидальные мысли у пациентов молодого возраста, усиление тревоги, а также риск кровотечения вследствие торможения агрегации тромбоцитов, что особенно опасно при лечении антикоагулянтами. Ряд побочных эффектов возникает вследствие лекарственного взаимодействия за счет ингибции цитохрома P450.

Флувоксамин оказывает ингибирующее влияние на гены CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, флуоксетин и пароксетин — на ген CYP2D6 [26]. Антидепрессанты из группы СИОЗС рекомендованы в качестве препаратов первой линии при ПД [17], так как они лучше переносятся пожилыми пациентами, их легко дозировать и титровать, у них меньше побочных эффектов, отсутствуют кардиотоксичность, гепатотоксичность, седация и негативное действие на когнитивные функции. СИОЗС эсциталопрам обладает хорошей переносимостью, небольшим количеством побочных эффектов, минимальным лекарственным взаимодействием.

В сравнительном исследовании 12 современных антидепрессантов у пациентов с большой депрессией лучшая эффективность, хорошая переносимость и наименьшая частота досрочного прекращения лечения отмечены у эсциталопрама и сертралина [4, 27]. При этом эсциталопрам по безопасности занимает первое место, а по эффективности — второе, а сертралин — соответственно второе и четвертое.

Результаты применения СИОЗС при ПД неоднозначны. Так, в 5 двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях лечение ПД сертралином и флуоксетином по эффективности не превосходило плацебо, однако результаты могут быть недостоверными из-за небольшого периода лечения (12 нед) и наблюдения [28-31]. В некоторых исследованиях, напротив, показано статистически значимое по сравнению с плацебо положительное влияние флуоксетина на регресс симптомов депрессии [30]. G. Andersen и соавт. [32] изучали эффективность циталопрама при ПД. 66 пациентов с диагнозом ПД давностью от 2 до 52 нед были рандомизированы в две группы — плацебо и циталопрам 10-40 мг в течение 6 нед. После окончания лечения у пациентов, принимавших циталопрам, отмечено статистически значимое улучшение показателей по шкале тревоги и депрессии Гамильтона по сравнению с группой плацебо.

R.E. Jorge и соавт. [33] изучали влияние эсциталопрама на когнитивные функции у 129 пациентов в первые 3 мес после инсульта, которые были рандомизированы в три группы: эсциталопрам, плацебо или психотерапия. Через 12 мес лечения и наблюдения у пациентов, принимавших эсциталопрам, констатированы статистически значимо лучшие показатели когнитивных функций по сравнению с группой плацебо и психотерапии. Особенно позитивным было влияние эсциталопрама на вербальную и зрительную память, причем этот эффект не зависел от действия препарата на симптомы депрессии.

Таким образом, назначение антидепрессантов показано пациентам, перенесшим инсульт, при наличии симптомов депрессии умеренной и тяжелой степени выраженности. «Идеальный» антидепрессант должен обладать следующими свойствами: минимальным лекарственным взаимодействием, хорошей переносимостью, эффективностью в минимальных дозах, возможностью применения при коморбидных заболеваниях, быстрым началом действия [4, 8]. Как показывают результаты исследований, из всего спектра антидепрессантов этим требованиям более всего удовлетворяет эсциталопрам.

Таким образом, ПД - частое, но не во всех случаях диагностируемое осложнение ИИ, которое замедляет восстановление моторных функций после инсульта, усугубляет когнитивные расстройства, повышает риск смерти, значительно снижает качество жизни и приверженность пациентов длительной профилактической и реабилитационной терапии. Лечение должно быть длительным - не менее 4-6 мес. Своевременная диагностика и лечение ПД способствуют более быстрому и полному функциональному восстановлению пациентов, регрессу когнитивных расстройств, увеличению продолжительности жизни.

Литература

1. Murray et al. WHO global health statistics, 1996.
2. Capaldi V.F., Wynn G.H. Emerging strategies in the treatment of poststroke depression and psychiatric distress in patients. *Psychol Res Behav Manag* 2010;3:109-18.
3. Каннер А.М. Депрессия при неврологических заболеваниях. М.: Литтерра, 2007;159 с.
4. Ramasubbu R. Therapy for prevention of post-stroke depression. *Exp Opin Pharmacoter* 2011;12(14):2177-87.
5. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2009;2:9-13.
6. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C. Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:915-22.
7. Katon WJ. Clinical and health services relationship between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003;54:21-6.
8. Loo J., Delbar A. Management of depression in elderly stroke patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:539-49.
9. Whyte E.M., Mulsant B.H. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002;52(3):253—64.
10. Berg A., Palomaki H. Poststroke depression. An 18-month follow-up. *Stroke* 2003;34:138—43.
11. Morris P.L.P., Robinson R.G., Raphael B. Prevalence and course of depressive disorders in hospitalized stroke patients. *Int J Psychiatry Med* 1990;20:349—64.
12. Hackett M., Anderson C. Treatment options for post-stroke depression in the elderly. *Aging Health* 2005;1(1):95—105.
13. Cummings J.L., Mega J.L. Disturbances of mood and affect: cerebrovascular disease. In: J.L. Cummings, J.L. Mega. *Neuropsychiatry and behavioral neuroscience*. New York, NY: Oxford University Press, 2003;206.
14. Starkstein S.E., Robinson R.G., Berther M.L. et al. Depressive disorders following posterior circulation as compared with middle cerebral artery infarcts. *Brain* 1988;11:375—87.
15. Chemerinski E., Robinson R.G. The neuropsychiatry of stroke. *Psychosomatics* 2000;41(1):5—14.
16. Lyness J.M. The cerebrovascular model of depression in late life. *CNS Spectr* 2002;7(10):712—5.
17. Turner-Stokes L., Hassan N. Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 2: Treatment alternatives. *Clin Rehabil* 2002;16(3):248—60.
18. Aben I., Verhey F., Lousberg R. et al. Validity of the beck depression inventory, hospital anxiety and depression scale, SCL-90, and hamilton depression rating scale as screening instruments for depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2002;43(5):386—93.
19. Chemerinski E., Robinson R.G., Kosier J.T. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke* 2001;32(1):113—7.
20. House A., Dennis M., Hawton K. et al.
21. Methods of identifying mood disorders in stroke patients: experience in the Oxfordshire community stroke project. *Age Ageing* 1989;18(6):371—9.
22. Banasr M., Duman R.S. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6:311—20.
23. Li Y., Luikari B.W., Birnbaum S. TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. *Neuron* 2008;59:399—412.
24. Paloma ki H., Kaste M., Berg A. et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:490—4.
25. Jorge R.E., Robinson R.G., Arndt S. et al. Mortality and poststroke depression: a placebo- controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003;160:1823—9.
26. Robinson R.G., Jorge R.E., Moser D.J. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(20):2391—400.
27. Hemeryck A., Belpaire F.M. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002;3(1):13—37.
28. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9665):746—58.
29. Choi-Kwon S., Han S.W., Kwon S.U. et al. Fluoxetine treatment in poststroke depression, emotional incontinence, and anger proneness: a double-blind, placebo-controlled study. *Stroke* 2006;37(1):156—61.
30. Murray V., von Arbin M., Bartfai A. et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66(6):708—16.

33. Fruehwald S., Gatterbauer E., Rehak P. et al. Early fluoxetine treatment of poststroke depression—a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol* 2003;250(3):347—51.
34. Rasmussen A., Lunde M., Poulsen D.L. et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2003;44(3):216—21.
35. Andersen G., Vestergaard K., Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994;25:1099—104.
37. Jorge R.E., Acion L., Moser D. et al. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(2):187—96.