

Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение

Михайлов В.А., Дружинин А.К., Шова Н.И.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Церебральные инсульты в 25-90 % случаев сопровождаются появлением различных психических нарушений. При этом, в 80% наблюдений психические нарушения проявляются психическими расстройствами непсихотического уровня (аффективные, когнитивные, поведенческие, личностные), среди которых преобладают депрессивные расстройства. Максимальная частота депрессивных эпизодов регистрируется в сроки 3-6 месяцев после инсульта (до 70%). Риск смерти при сочетании инсульта с депрессией возрастает в 2,6 раза, а лечение депрессии способно предотвратить 11% инсультов. «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» располагает 25-летним опытом применения у больных с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения препарата глиатилин, который не только улучшает нейропластичность ткани мозга, но и способствует улучшению когнитивных функций и нормализации эмоциональной сферы пациентов. Одним из важнейших симптомов депрессии являются нарушения сна. Изменения структуры сна в острейшем периоде инсульта имеют важное прогностическое значение. Антидепрессант trazodon применяется при лечении депрессивных расстройств, сопровождающихся инсомнией. Врачи оценили эффективность терапии триттико в 34% случаев как отличную, в 45% как хорошую и в 21% случаев как удовлетворительную. Пациенты оценили эффективность препарата в 24% случаев как отличную, в 55% как хорошую и в 22% случаев как удовлетворительную. Продолжать лечение препаратом были согласны 87% больных.

Ключевые слова: церебральный инсульт, депрессивные расстройства, нарушение сна, когнитивные нарушения, глиатилин, trazodon.

Affective post-stroke disorders: pathogenesis, diagnosis, treatment

Mikhailov V.A., Druzhinin A.K., Shova N.I.
V.M. Bekhterev National medical research center of psychiatry and neurology, St.Petersburg

Summary. Cerebral strokes in 25-90 % of cases are accompanied by the emergence of various mental disorders. Thus, in 80% of cases of mental disorders manifest mental disorders nonpsychotic level (affective, cognitive, behavioral, personality), which are dominated by depressive disorders. The maximum frequency of depressive episodes recorded in the periods 3-6 months after stroke (70%). The risk of death when combined stroke depression increases 2.6 times, and the treatment of depression can prevent 11% of stroke. National center of psychiatry and neurology im. V. M. Bekhterev has 25 years of experience of use in patients with consequences of sharp violations of cerebral circulation of the drug gliatilin, which not only improves the neuroplasticity of the brain tissue but improves cognitive function and normalization of the emotional sphere of patients. One of the most important symptoms of depression are sleep disturbances. Changes in the structure of sleep in the acute period of stroke prognostic importance. Antidepressant trazodone used in the treatment of depressive disorders accompanied by insomnia. Doctors evaluated the effectiveness of the therapy, tritico in 34% of cases as excellent, 45% as good and 21% of cases as satisfactory.

Patients evaluated the effectiveness of the drug in 24% of cases as excellent, 55% as good and 22% as satisfactory. To continue the drug treatment were in agreement 87% of patients.

Key words: cerebral stroke, depressive disorders, sleep disorders, cognitive violations, gliatilin, trazodone

Существующий до настоящего времени устойчивый стереотип организации медицинской помощи пациентам, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения — все лечебные и реабилитационные усилия направлены на коррекцию очагового неврологического дефицита, прежде всего, парезов и параличей. Вместе с тем, согласно концепции реабилитации больных психоневрологического профиля, разработанной одним из патриархов отечественной реабилитации — профессором М.М. Кабановым (директор СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева с 1967 по 2002 г.), конечной целью лечения и ре-

абилитации больных должно быть частичное или полное восстановление биологического, психического и социального статуса пациентов.

Церебральные инсульты в 25-90 % случаев сопровождаются появлением различных по глубине и характеру психических нарушений [1, 2, 4, 20]. При этом, в 80% наблюдений психические нарушения проявляются психическими расстройствами непсихотического уровня (аффективные, когнитивные, поведенческие, личностные) [7, 11, 14, 16]. На первом месте среди всех нарушений психических функций, которые описываются, как следствие инсульта стоят депрессивные расстрой-

ства. Впервые развитие депрессии как одного из возможных осложнений инсульта было описано в 1980 г. Labi et al. С этого времени началась эра изучения данной патологии. Одними из первых отечественных авторов, описавших клинику и лечение постинсультной депрессии, были сотрудники СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева (3). В настоящее время термин постинсультная депрессия прочно вошел в обиход как психиатров, так и неврологов, врачей общей практики. Частота развития постинсультной депрессии колеблется от 25 до 79% [1, 2, 7].

Смертность больных, страдающих постинсультной депрессией в последующем после инсульта году, в половину выше, чем у пациентов без неё [10]. Депрессия является фактором риска развития инсульта. Риск смерти при сочетании инсульта с депрессией возрастает в 2,6 раза, а лечение депрессии способно предотвратить 11% инсультов [12, 14, 20].

Частота и выраженность депрессии значительно выше при поражении отделов мозга, расположенных в области таламуса, лимбико-ретикулярного комплекса, поскольку лимбико-ретикулярный комплекс определяет состояние эмоциональной сферы. Риск развития депрессии выше в случаях поражения инсультом левого (доминантного) полушария [1, 2, 9, 10].

С постинсультной депрессией ассоциируется повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови, низкий уровень трийодтиронина, апатия, как одно из проявлений аффективной патологии [5, 6, 22]. Депрессия у пациентов с постинсультной афазией развивается в 2 раза чаще, чем после инсульта в целом [4, 11]. Окислительный стресс является одним из важнейших звеньев патогенетических механизмов формирования депрессии у постинсультных больных. По данным Дубининой Е.Е., Трофимовой С.А., Балунова О.А., Ковругиной С.В. [5, 6], у больных, перенесших церебральный инсульт в сроки от 10 месяцев до 5 лет, продолжает сохраняться состо-

яние хронического окислительного стресса, показателем которого является повышение перекисного окисления липидов и снижение активности ферментов-антиоксидантов [13, 17].

Максимальная частота депрессивных эпизодов регистрируется в сроки 3-6 месяцев после инсульта (до 70%). Стертые, соматизированные формы аффективных нарушений в наибольшей степени характерны для больных, перенесших церебральный инсульт. Диагностика их сложна и требует участия психиатров и психологов, применения специальных опросников и тестов. Идентификация и определение степени выраженности таких нарушений, как депрессия, тревога, эмоциональная лабильность, дисфория, апатия, повышенная психическая истощаемость, астения возможна с помощью психометрических методик: «Шкала реактивной и личностной тревожности» (Ю.Л. Ханин, 1976), «Интегративный тест тревожности» (ИТТ, А.П. Бизюк с соавт., 1997), «Шкала самооценки депрессии» (W. Zung, 1965), «Опросник депрессии Бека» (Becketal., 1961), «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS, ZigmondA.S., SnaithR.P., 1983), «Опросник депрессивных состояний» (ОДС, И.Г. Беспалько, 1995), заполняемая врачом «Шкала Гамильтона для оценки депрессии» (Hamilton, 1960, 1967), «Уровень невротической астении» (УНА, Л.И. Вассерман с соавт., 1998), «Опросник нервно-психического напряжения» (НПН, Т.А. Немчин, 1983), «Гериатрическая шкала депрессии» и др..

Наиболее значимыми факторами риска развития постинсультной депрессии являются: наличие психического расстройства в анамнезе, женский пол, возраст до 70 лет, тяжесть инсульта с последующей инвалидизацией пациентов. Постановка диагноза постинсультной депрессии основывается на принятых диагностических критериях (МКБ-10). К основным проявлениям депрессии относятся: пониженное или печальное настроение, наблюдающееся ежедневно; снижение интересов или утрата чувства удовольствия, снижение

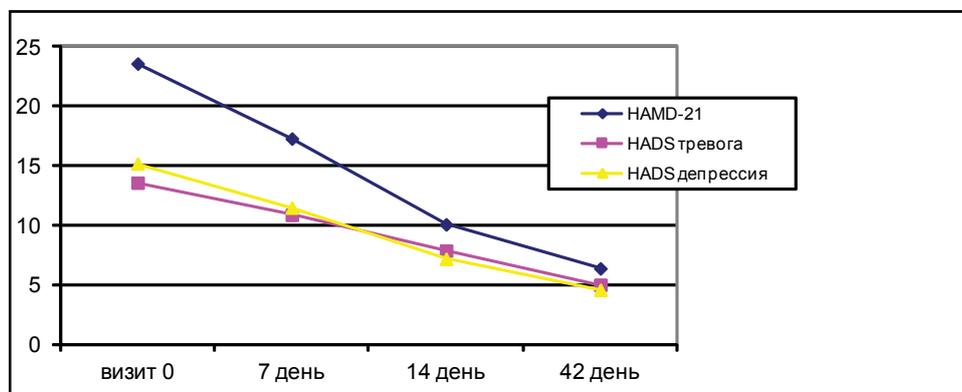


Рис. 1. Изменение значений среднего суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона (HAMD-21) и госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) на фоне лечения Триттико. Различия между значениями в фоне и на 7 день, а так же на 7 и 14 день, 14 и 42 день лечения достоверны ($p < 0,001$).

энергии и повышенная утомляемость. К дополнительным проявлениям депрессии относят: снижение способности к концентрации внимания; заниженная самооценка и отсутствие уверенности в себе; идеи вины и самоуничтожения; мрачное пессимистическое видение будущего, суицидальные мысли или действия; нарушения сна и аппетита.

Факторами риска развития постинсультных депрессивных расстройств являются коморбидные заболевания: постинсультная эпилепсия, сосудистый паркинсонизм, когнитивные нарушения. При этих расстройствах постинсультная депрессия развивается достоверно чаще, чем без них. Психотерапия депрессии традиционно ассоциируется с применением антидепрессантов. Вместе с тем, это не совсем так, поскольку в клинической практике широко используются в этих целях седативные препараты, анксиолитики, а в некоторых случаях и нейролептики. Также, учитывая роль окислительного стресса, нейродеструктивных процессов в развитии постинсультной депрессии необходимо применение антиоксидантов, сосудистых и нейрометаболических препаратов.

В частности, «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» располагает 25-летним опытом применения у больных с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения препарата глиатилин, который не только улучшает нейропластичность ткани мозга, но и способствует улучшению когнитивных функций и нормализации эмоциональной сферы пациентов.

В настоящее время клиническая психиатрия и неврология располагают мощным арсеналом антидепрессантов, выбор которых в каждом конкретном случае должен определяться особенностями клинической картины заболевания. При лечении постинсультной депрессии, согласно опубликованному в 2017 г. мета-анализу 10 антидепрессантов и плацебо, на материале 707 пациентов и 12 клинических исследований, проведенных в различных странах мира, было показано, что наиболее эффективными антидепрессантами (из числа применяемых в России) являются пароксетин, сертралин и тразодон, наименее эффективным флуоксетин [18, 21]. Высокая эффективность тразодона (тритико) при лечении депрессий, ассоциированных с перенесенными церебральными инсультами, подтверждена также исследованиями отечественных [2, 4, 9] и иностранных [14, 15, 19] авторов.

Как известно, одним из важнейших симптомов депрессии являются нарушения сна. Диссомния при инсультах по субъективным параметрам отмечается в 45–75%, а по объективным данным — в 100% случаев и может проявляться в появлении или усилении инсомнии, синдрома “апноэ во сне”, инверсии цикла (появление дневного сна и ночного бодрствования). Изменения структуры сна в острейшем периоде инсульта имеют важное прогностическое значение. Эти изменения носят неспецифический характер, заключающийся в уменьшении длительности глубоких ста-

дий и увеличении поверхностных стадий и бодрствования.

Показано, что выживаемость пациентов, у которых представлены все стадии сна, составляет 89%. При отсутствии быстрого сна прогноз выживаемости падает до 50%, при исчезновении быстрого сна и дельта-сна выживаемость составляет только 17%. при отсутствии возможности идентифицировать стадии сна летальный исход составляет 100%. Из этого следует, что полное и окончательное разрушение структуры сна происходит исключительно в несовместимых с жизнью случаях.

Важным прогностическим фактором течения инсульта является анализ сна в динамике. Так улучшение структуры ночного сна при повторном исследовании через 7–10 дней сочетается с увеличением выживаемости до 100%, даже при отсутствии динамики неврологических проявлений.

С целью изучения эффективности тразодона при лечении депрессивных расстройств, сопровождающихся инсомнией, нами, в рамках клинического испытания (4 фазы) было проведено исследование группы пациентов (30 больных). Значительная часть исследованных страдала хронической ишемией мозга.

Средний уровень депрессии по шкале Гамильтона составил $23,6 \pm 3,8$ балла, по госпитальной шкале тревоги и депрессии $15,2 \pm 3,7$ баллов, что подтверждало соответствие обследованных критериям включения (более 17 и 11 баллов). Наличие депрессии сопровождалось высоким уровнем тревоги, среднее значение которой по госпитальной шкале тревоги и депрессии составило $13,6 \pm 3,6$ баллов.

«Тритико» назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Всем пациентам препарат назначался в стартовой терапевтической дозе 100 мг (2/3 таблетки) — 3 дня, далее по 150 мг (1 таблетка) однократно в сутки в 20-00 часов (таблетки принимались либо за 30 минут до еды, либо через 2 часа после еды). В процессе курса лечения отмечено статистически достоверное уменьшение депрессии и тревоги (рис.1), улучшение сна и уменьшение дневной сонливости (рис.2) у исследованных больных.

В конце исследования врачи оценили эффективность терапии «Тритико» в 34% случаев как отличную, в 45% как хорошую и в 21% случаев как удовлетворительную. Пациенты оценили эффективность препарата в 24% случаев как отличную, в 55% как хорошую и в 22% случаев как удовлетворительную. Продолжать лечение препаратом были согласны 87% больных (рис.3).

Важно отметить, что при лечении депрессии у перенесших инсульт пациентов необходимо избегать приема трициклических антидепрессантов, которые могут способствовать ухудшению когнитивного статуса и нарастанию лейкоэнцефалопатии, вызывать выраженные холинолитические побочные эффекты. Обязательным компонентом лечения депрессии является психотерапия:Е.



Рис. 2. Изменение объективных характеристик сна больных депрессией с инсомнией

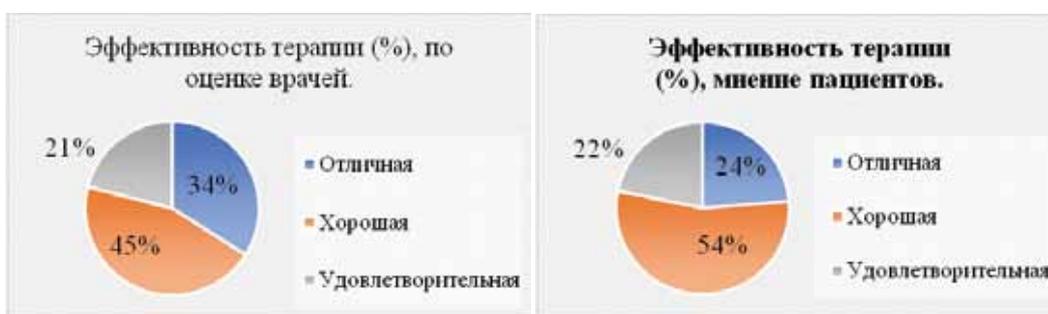


Рис. 3. Эффективность лечения препаратом «Триттико» по оценке врачей и пациентов.

Karyotaki и соавт. (2016) приводят данные мета-анализа 23 исследования с участием 2184 пациентов, убедительно доказывающие превосходство комбинирования психотерапии с антидепрессантами в сравнении как с мототерапией, так и отдельно использованной психотерапией [15].

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать следующее заключение:

Непсихотические психические расстройства, возникающие вследствие инсульта, оказывают на процесс реабилитации такое же, а иногда и более негативное влияние, чем моторный дефицит и могут служить крайне неблагоприятным прогностическим признаком.

Диагностические, лечебные и реабилитационные программы для пациентов, перенесших ОНМК должны составляться с обязательным уче-

том частоты и тяжести психических нарушений в клинике церебрального инсульта.

Препарат тразодон является эффективным и безопасным средством для применения в комплексной терапии больных с тревожно-депрессивными расстройствами после перенесённого ОНМК. Применение тразодона способствует сокращению сроков лечения, более благоприятному и убедительному катамнезу больных, стойкому и полному эффекту и сохранению полноценного социального функционирования пациентов.

Применение тразодон в сочетании с психотерапевтическим воздействием не нарушает течение психотерапии, не приводит пациента в состояние, несовместимое с активным психотерапевтическим процессом (в отличие от трициклических нейролептиков и других анксиолитических препаратов).

Литература

1. Аведисова А.С., Захарова К.В., Гаскин В.В., Самотаева И.С., Аркуша И.А. Апатическая депрессия в пожилом возрасте кинические и нейровизуализационные характеристики // Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, материалы конгресса. — М. — 2017. — С. 7-17.
2. Акжигитов Р.Г., Дачевская И.И., Сорокина И.Б., Тертышник О.Ю., Гудкова А.А. Постинсультная депрессия: клинические характеристики и возможности терапии // Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, материалы конгресса. — М. — 2017. — С. 21-29.

3. Балунов О.А., Садов О.Г., Алемасова А.Ю. Лечение депрессий у больных после инсульта // *Alaska medicine*. — 1990. — V.32. — P. 21-26.
4. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Сорокина И.Б. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2001. — №3. — С. 28-31.
5. Дубинина Е.Е., Трофимова С.А., Балунов О.А., Ковругина С.В. Окислительный стресс у больных в постинсультном периоде // *Журнал «Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева»*. — 2007. — Т.XXXIX. — С. 31-36.
6. Дубинина Е.Е., Щедрин Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 1 // *Успехи физиологических наук*. — 2018. — Т.49. — С. 28-49.
7. Каннер А.М. Депрессия при неврологических заболеваниях. — М.: Литтерра. — 2007. — С.159
8. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Сравнительная характеристика эффективности различных антидепрессантов и анксиолитиков при восстановительном лечении пациентов после инсульта // *Медлайн-экспресс*. — 2008. — № 1. — С. 195.
9. Михайлов В.А., Дружинин А.К., Киссин М.Я. Динамика непсихотических расстройств у больных постинсультной эпилепсией в пожилом возрасте после курса восстановительного лечения /Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, материалы конгресса. — М. — 2017. — С. 602-603.
10. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. — М.: МИА. — 2012. — С.312.
11. Alajbegovic A., Djelilovic-Vranic J., Alajbegovic S. Post-Stroke Depression / *Med.Arch.* — 2014. — Vol. 68. — С. 47-50.
12. Capaldi V.F., Wynn G.H. Emerging strategies in the treatment of post-stroke depression and psychiatric distress in patients / *Psychology research and behavior management*. — 2010. — С. 109-118.
13. Jie Li, Yan-Dong Zhao, Jun-Wei Zeng, Xiao-Yan Chen. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression // *J. Affect. Disord.* — 2014. — С. 373-379.
14. Jorge R.E., Robinson R.G., Arndt S. Mortality and post-stroke depression: A placebo-controlled trial of antidepressants. // *Am. J. Psychiatry*. — 2003. — Vol.60. — С. 1823-1829.
15. Karyotaki E., Smit Y., Holgt-Henningsen K., Huibers M.J., Robays J., de Beurs D., Cuijpers P. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects // *J. Affect. Disord.* — 2016. — Vol.194. — P. 144-152.
16. Klimiec E., Kowalska K., Pasinska P., Klimkiewicz-Mrowiec A., Szyper A., Pera J., Slowik A., Dziedzic T. Pre-stroke apathy symptoms are associated with an increased risk of delirium in stroke patients // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol.7. — P. 7658.
17. Li Y., Cao L.L., Liu L., Qi Q.D. Serum levels of homocysteine at admission are associated with post-stroke depression in acute ischemic stroke // *Neurol. Sci.* — 2017. — Vol.38. — P. 811-817.
18. Mitchell A.J., Sheth B., Gill J., Yadegarfar M., Stubbs B., Yadegarfar M., Meader N. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder // *Gen. Hosp. Psychiatry*. — 2017. — Vol.47. — P. 48-60.
19. Raffatle R., Rampello L., Vecchio I., Tornali C., Malaguarnera M. Trazodone therapy of the post-stroke depression // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 1998. — Suppl.5. — P. 32-37.
20. Shi Y., Yang D., Zeng Y., Wu W. Risk factors for post-stroke depression: A Meta-analysis // *Front Aging Neurosci.* — 2017. — Vol.9. — P. 218.
21. Sun Y., Liang Y., Jiao Y. et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in post-stroke depression: a multiple-treatments meta-analysis // *BMJ Open*. — 2017. — P. 7.
22. Zhao J., Ren W., Lv D., Zhu Z., Wang Q., He J. Low triiodothyronine syndrome is a predictor of post-stroke depression // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. — 2017. — Vol.32. — P. 352-353.

Сведения об авторах

Михайлов Владимир Алексеевич — д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: vladmikh@yandex.ru.

Дружинин Андрей Константинович — научный сотрудник отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: ankod63@mail.ru.

Шова Наталья Игоревна — клинический ординатор отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: skins_cassi@mail.ru.