



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов после инсульта: распространенность, подходы к диагностике и терапии

А.Г. Гоголева, В.В. Захаров, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

Для цитирования: Гоголева А.Г., Захаров В.В. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов после инсульта: распространенность, подходы к диагностике и терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 34. С. 36–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-34-36-44

Выраженные тревожно-депрессивные расстройства отмечаются не менее чем у трети пациентов, перенесших инсульт. Они существенно снижают эффективность реабилитационных мероприятий и вторичной профилактики, поэтому требуют медикаментозной и немедикаментозной коррекции. Тревожно-депрессивные расстройства после инсульта могут быть вызваны психологической реакцией на болезнь, поражением определенных зон мозга, в первую очередь передней локализации, и обострением доинсультного психического заболевания. В лечении тревожно-депрессивных расстройств в восстановительном периоде инсульта помимо классических антидепрессантов и транквилизаторов хорошо себя зарекомендовали нейрометаболические препараты с дополнительным положительным тимолептическим и анксиолитическим эффектом.

Ключевые слова: инсульт, тревожно-депрессивные расстройства, нейрометаболическая терапия

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, инсульт входит в десятку самых значимых медицинских и социальных проблем. Наряду с двигательными и когнитивными нарушениями после инсульта нередко возникают разнообразные эмоционально-аффективные расстройства, такие как постинсультная депрессия, тревога, астения, апатия, патологическая утомляемость, негативизм, раздражительность и эмоциональная лабильность. Эмоционально-аффективные расстройства значительно ухуд-

шают качество жизни пациента и затрудняют проведение реабилитационных мероприятий. Постинсультные тревожно-депрессивные расстройства негативно влияют на темпы восстановления неврологических функций и достоверно снижают выживаемость пациентов, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения [1–3].

Распространенность тревожно-депрессивных расстройств

Самое частое эмоциональное нарушение у пациентов после инсульта – депрессия, которая, как пра-

вило, сочетается с расстройствами тревожного спектра. Тревожно-депрессивная симптоматика имеет место приблизительно у трети пациентов, перенесших сосудистую катастрофу. Метаанализ L. Ayerbe и соавт. (43 исследования, 20 293 пациента) показал, что тревожно-депрессивные нарушения развились у 29% больных в сроки до десяти лет после инсульта [4]. Похожие результаты были получены в метаанализе M.L. Hackett и K. Pickles (61 когортное исследование, 25 488 пациентов), где частота возникновения постинсультной депрессии составила 31% в первые пять лет после инсульта [5, 6]. Еще один метаанализ выполнили A.J. Mitchell и соавт. По их данным, депрессивные нарушения в постинсультном периоде отмечались у 33,5% пациентов. У 17,7% больных обнаруживалась большая депрессия, у 13,1% – малая депрессия, у 3,1% – дистимия. Выраженные расстройства тревожного спектра присутствовали у 9,8% пациентов [7]. Однако есть данные, что распространенность тревоги после инсульта значительно выше и может достигать 25% случаев [8]. К другим часто встречающимся видам эмоционально-поведенческих расстройств в постинсультном периоде относятся выраженная эмоциональная лабильность (6–34% случаев) [9] и патологическая утомляемость [10].



Особенности естественного течения тревожно-депрессивных нарушений

Распространенность тревожно-депрессивных расстройств остается достаточно стабильной в течение первого года после инсульта, но затем постепенно уменьшается [4–6]. А. Verdelho и соавт. отслеживали динамику тревожно-депрессивных симптомов в течение трех лет после инсульта. В первые шесть месяцев депрессия выявлялась у 43% пациентов, через год – у 36%, через два года – у 24% и через три – пять лет – у 18% больных [11]. Об уменьшении частоты встречаемости тревожных и астенических расстройств в отдаленном постинсультном периоде сообщают также другие авторы [8, 10].

Однако в ряде случаев постинсультная депрессия может иметь двухфазное течение, с пиком выраженности эмоциональных расстройств в первые шесть месяцев и на втором году постинсультного периода [12].

По данным отечественных авторов, распространенность депрессии увеличивается в течение первого года после инсульта: в начале заболевания она составляет около 40%, а к концу первого года превышает 72% [13].

Эмоциональные нарушения и смертность

Многочисленные работы свидетельствуют о том, что тревожно-депрессивные расстройства ассоциируются с более высокой смертностью в постинсультном периоде. F. Bartoli и соавт. сообщают, что развитие постинсультной депрессии увеличивало частоту летальности как на ранних сроках, так и через пять лет после острого нарушения мозгового кровообращения [14]. При этом тревожно-депрессивные расстройства способствуют росту смертности во всех возрастных группах, в наибольшей степени, по данным A.B. Razmara и соавт., после 65 лет [15]. Противоположные результаты получены при анализе регистра инсультов Южного Лондона, где влияние постинсультных эмоционально-аффективных расстройств на летальность было наиболее выраженным у пациентов моложе 65 лет [16]. Помимо по-

вышенной смертности расстройства тревожно-депрессивного спектра коррелировали с более высоким риском повторных острых нарушений мозгового кровообращения [17].

Факторы риска развития тревожно-депрессивных нарушений

Очевидно, что тревожно-депрессивные нарушения у пациентов после инсульта могут быть понятной психологической реакцией на тяжелое заболевание и инвалидизацию. О реактивном характере эмоциональных нарушений свидетельствует пик заболеваемости постинсультной депрессией в первые месяцы после инсульта с дальнейшим постепенным регрессом их частоты [18, 19]. Уровень образования отрицательно коррелирует с риском развития постинсультных эмоциональных расстройств, вероятно, потому что малообразованные больные менее отчетливо представляют себе серьезность заболевания и тяжесть последствий [20].

Роль возраста как фактора риска развития тревожно-депрессивных расстройств после инсульта рассматривается неоднозначно. В ряде работ показано, что тревожно-депрессивные нарушения более выражены в пожилом возрасте [21]. Другие авторы сообщают, что в острой стадии инсульта тревожно-депрессивные нарушения, напротив, чаще отмечаются у молодых пациентов [22].

Противоречивы сведения и о связи тревожно-депрессивных симптомов постинсультной депрессии и пола. По результатам ряда исследований, депрессия у женщин развивается в два-три раза чаще, чем у мужчин. В то же время есть данные, что депрессия у мужчин протекает тяжелее и реже регрессирует. Предположительно, мужчины психологически хуже адаптируются к утрате трудоспособности, что приводит к более выраженным эмоциональным нарушениям [22, 23]. К депрессии после инсульта предрасполагают некоторые особенности семейного положения, а именно вдовство, развод или одинокий образ жизни [21]. Достоверно чаще тревожно-депрессивная симптоматика наблюдается при определенных преморбидных личностных

характеристиках, таких как эмоциональная лабильность, склонность к интроверсии и пессимистические взгляды на жизнь [24–26].

Тяжесть функционального дефицита после инсульта напрямую влияет на риск развития постинсультных тревожно-депрессивных расстройств, что тоже свидетельствует о значительной роли психологической реакции на болезнь. Установлено, что уровень повседневной активности достоверно коррелирует с риском развития депрессии в раннем восстановительном периоде инсульта [27]. Частота эмоциональных расстройств тоже значимо выше у пациентов с более выраженной сопутствующей соматической патологией (артериальной гипертензией, сахарным диабетом, дислипидемией и др.) [28].

Несомненный фактор риска постинсультных эмоциональных нарушений – подобные расстройства до сосудистого события. То есть перенесенный инсульт в некоторых случаях приводит к обострению сопутствующего рекуррентного или хронического тревожно-депрессивного расстройства [29]. В некоторых работах показано, что у больных с постинсультной депрессией нередко обнаруживаются изменения гена, ответственного за транспорт серотонина [30].

Тревожно-депрессивные нарушения и локализация поражения мозга

Однако не все случаи постинсультных эмоциональных нарушений обусловлены исключительно психологической реакцией на болезнь. Известно, что после инсульта депрессия развивается достоверно чаще, чем при других серьезных и инвалидизирующих заболеваниях, в частности при тяжелой ортопедической патологии [2].

Широко обсуждается связь постинсультных тревожно-депрессивных расстройств с локализацией очагового поражения головного мозга. R.G. Robinson и соавт. одними из первых предположили, что постинсультная депрессия возникает при локализации очага в левом полушарии, а именно в левой лобной доле и базальных ганглиях слева [31]. В даль-

Неврология



нейшем было установлено, что для левополушарных очагов характерно развитие тревожно-депрессивного расстройства, а для правополушарных – тревоги [32]. Поражение базальных ганглиев сопровождается только депрессией, причем с преобладанием в клинической картине апатии. В то же время сочетание глубоких и корковых очагов ведет к смешанному тревожно-депрессивному расстройству [33].

По данным метаанализа E. Douven и соавт., в восстановительном периоде инсульта постинсультная депрессия достоверно чаще имела место при поражении базальных ганглиев или лобной коры. При этом в цитируемой работе не было выявлено убедительной связи между риском развития тревожно-депрессивной симптоматики и латерализацией поражения за исключением острого периода инсульта. В остром периоде достоверно чаще наблюдалась левосторонняя локализация очага. На распространенность постинсультной депрессии не влиял и тип инсульта – ишемический или геморрагический [34]. N. Wei и соавт. пришли к выводу, что существует достоверная связь между правосторонней локализацией сосудистого очага поражения и риском развития тревожно-депрессивных расстройств в первые шесть месяцев после инсульта [35].

В то же время ряд авторов ставят под сомнение связь тревожно-депрессивных расстройств с левосторонней локализацией поражения, и в том числе с поражением левой лобной доли. Предполагается, что сосудистый очаг данной локализации скорее вызывает негативизм и способствует более пессимистическому восприятию происходящих событий [36]. Во многих работах нет указаний на то, что локализация инсульта и частота постинсультной депрессии взаимосвязаны [37–39]. Однако показано, что при полушарном поражении эмоциональные расстройства возникают чаще, чем при стволовом инсульте [40].

В настоящее время в литературе широко обсуждается роль нарушения связи между различными отделами головного мозга в развитии тревожно-депрессивных нару-

шений сосудистой природы [41]. Например, в исследовании LADIS было установлено, что сосудистая лейкоэнцефалопатия как следствие хронической ишемии мозга повышает риск развития депрессии [42]. Данные находки свидетельствуют в пользу концепции так называемой сосудистой депрессии, которую предложили в конце XX в. ряд зарубежных ученых [43].

В целом, в настоящее время большинство экспертов разделяют многофакторную концепцию постинсультных эмоциональных расстройств, согласно которой эмоциональный дефицит развивается на фоне сочетания и органических, и психосоциальных факторов риска [28].

Патофизиологические механизмы тревожно-депрессивных нарушений

Обсуждаются следующие возможные патогенетические механизмы тревожно-депрессивных нарушений после инсульта.

1. Дисбаланс нейромедиаторов. Ишемическое поражение моноаминосодержащих клеток ствола головного мозга может приводить к снижению синтеза серотонина и норадреналина в структурах лимбической системы, лобно-височных долях, базальных ганглиях [44].

2. Глутамат-индуцированная эксцитотоксичность. По данным ряда исследований, в остром периоде инсульта повышается активность глутаматергических систем мозга, увеличивается уровень глутамата в плазме, изменяется чувствительность глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов, что приводит к усилению цитотоксического действия глутамата на нейроны [28].

3. Воспалительный каскад. При ишемическом повреждении мозговой ткани происходит более активная выработка провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка, интерлейкинов 1, 6, 8 и 18, фактора некроза опухолей), которые ингибируют индоламин-2,3-диоксигеназу – фермент, участвующий в синтезе серотонина. В результате снижается синтез нейромедиаторов, нарушается метаболизм нейротрансмиттеров, нарастают нейропластические изме-

нения в областях мозга, ответственных за возникновение эмоциональных расстройств [45].

4. Нарушение адаптации головного мозга к ишемическим повреждениям в результате снижения уровня церебральных нейротрофических факторов, в частности нейротрофического фактора головного мозга [46].

5. Нарастание нарушений гомеостаза в результате активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Вследствие симпатической гиперстимуляции происходит повышение секреции кортизола, что ведет к снижению синтеза серотонина и норадреналина. Стойкий гиперкортицизм подавляет нейрогенез в области гиппокампа и снижает нейрональную пластичность в префронтальной коре [30]. Гиперкортицизм также способствует развитию атеросклероза и обладает аритмогенным действием, что может негативно влиять на сопутствующую сердечно-сосудистую патологию [47].

Клинические проявления и диагностика постинсультных тревожно-депрессивных расстройств

Диагностика тревожно-депрессивных нарушений у пациентов в постинсультном периоде может представлять значительные трудности, особенно если их умеренные проявления маскируются тяжелой очаговой неврологической симптоматикой. Очевидные сложности наблюдаются при нарушенном контакте с больным, например из-за афазии и/или когнитивного снижения.

Возможны как недооценка значения изменений в эмоциональной сфере, так и, наоборот, избыточная диагностика тревожно-депрессивных нарушений. Хотя, например, печальное выражение лица может быть связано со слабостью лицевой мускулатуры, плаксивость – с псевдобульбарным параличом, утрата эмоциональной окраски голоса – с правополушарной диспросодией [48].

Диагноз депрессии или нарушенный тревожный спектр базируется на общепринятых критериях, в частности Международной классификации болезней (МКБ) 10-го



пересмотра и Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го пересмотра (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-5) [49, 50]. В соответствии с МКБ-10 о депрессии можно говорить при пониженном фоне настроения, утрате интересов или энергии, ангедонии, что может сопровождаться уменьшением повседневной активности и повышенной утомляемостью. Дополнительными диагностическими критериями считаются снижение способности к сосредоточению, самооценки и уверенности в себе, идеи самоуничтожения и виновности, пессимистичный взгляд на будущее, нарушенные сон и аппетит, суицидальные настроения [49]. К основным признакам депрессии по DSM-5 относятся подавленное настроение в течение большей части дня, потеря интереса, ангедония, снижение массы тела, бессонница, сонливость или изменение суточных колебаний сна, психомоторное возбуждение или заторможенность, повышенная утомляемость, чувство вины или ничтожности, снижение способности к концентрации внимания, повторяющиеся мысли о смерти, суицидальные наклонности [50]. В клинической практике для диагностики депрессии часто используются формализованные диагностические психометрические методики: шкалы Гамильтона и Монтгомери – Асберга, госпитальная шкала тревоги и депрессии, опросник Бека и др. [51], а также специально разработанная шкала для диагностики депрессивного расстройства у больного, перенесшего инсульт [52]. Кроме того, широко применяются опросники здоровья пациента PHQ-2 и PHQ-9, предназначенные для выявления депрессии в общемедицинской амбулаторной практике [53]. После инсульта чаще всего развивается депрессия легкой степени выраженности (77%), реже средней степени тяжести (20%), и только в отдельных наблюдениях (не более 3%) депрессивные расстройства достигают степени тяжелых [2]. Депрессивной патологии после инсульта, как правило, сопутствует тревога, в том числе в виде разно-

образных фобических расстройств. По данным Е.Г. Филатовой и соавт., пациенты после инсульта чаще всего боятся одиночества, повторного инсульта и смерти [2]. Следует иметь в виду, что у пожилых больных с сосудистой патологией мозга тревожно-депрессивные нарушения нередко замаскированы. Соматизированная или маскированная депрессия нередко описывается как анергическая, с преобладанием астенических и апатических проявлений, ангедонии, брадикардии и двигательной заторможенности, либо в сочетании с выраженной тревогой. Такие пациенты постоянно анализируют свои ощущения и акцентируют внимание на самочувствии. При этом они не жалуются на сниженное настроение, подавленность или тоску [54]. Жалобы эмоционального характера часто скрываются за многочисленными мотивационными (нарушения сна и/или аппетита), соматическими (хроническая боль) и вегетативными проявлениями, которые в сознании больного не имеют ничего общего с депрессией [13]. Бывает, что в подобных случаях тревога и депрессия вообще не диагностируются. Не только пациенты и их родственники, но и лечащие доктора рассматривают все симптомы как естественную реакцию на перенесенное стрессовое воздействие. О тревожно-депрессивных расстройствах в подобных случаях свидетельствуют наличие слабо выраженных, но несомненных признаков депрессии, цикличность в усилении и ослаблении психических и соматических нарушений (характерно улучшение самочувствия к вечеру), несоответствие между объективным физическим и неврологическим статусом и субъективной оценкой самочувствия, неэффективность проводимой терапии [1, 55]. Среди основных проявлений постинсультных тревожно-депрессивных нарушений, негативно влияющих на успешность восстановительного лечения, следует отметить снижение мотивации больного к участию в реабилитационных мероприятиях. Пациенты с тревогой и/или депрессией становятся рав-

нодушными к своему заболеванию, уклоняются от логопедических занятий и лечебной физической культуры, менее привержены мероприятиям по вторичной профилактике инсульта и, наоборот, более подвержены курению и злоупотреблению алкоголем. В целом развитие постинсультной депрессии считается плохим прогностическим признаком и требует своевременной диагностики и лечения.

Терапия постинсультных аффективных нарушений

Основными методами коррекции постинсультных эмоциональных расстройств являются психотерапия, фармакотерапия или их сочетанное применение. Отдельно психотерапевтические мероприятия (когнитивно-поведенческая и релаксационная техника, решающая проблемы терапия) могут использоваться для профилактики постинсультных эмоциональных расстройств. Однако при сформировавшемся клиническом синдроме тревожно-депрессивных нарушений, согласно международным рекомендациям, необходимо также проводить медикаментозное лечение (антидепрессантами и/или анксиолитиками) [56–58].

По данным ряда метаанализов, антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты, достоверно приводят к снижению выраженности постинсультных эмоциональных расстройств, причем не только депрессии, но и тревожных нарушений, агрессии, эмоциональной лабильности [59–62]. Основываясь на результатах метаанализа M.L. Hackett и соавт., Американская ассоциация по проблемам сердца/Американская ассоциация по лечению инсульта выпустили рекомендации, в которых отметили эффективность антидепрессантов при постинсультной депрессии [57, 63, 64]. К препаратам первой линии относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, поскольку они лучше переносятся пожилыми пациентами [65]. При недостаточном эффекте селективных ингибиторов обратно-

Неврология



го захвата серотонина рекомендует-ся переходить к антидепрессантам других групп: трициклическим антидепрессантам, ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина и др. Неселективные препараты имеют преимущество при сочетании депрессивной симптоматики с другими расстройствами, а также сопутствующей центральной боли. Американские и европейские руководства рекомендуют использовать антидепрессанты в терапии постинсультных тревожно-депрессивных расстройств на протяжении не менее шести месяцев [64, 66, 67]. Принимая во внимание большое количество побочных эффектов у антидепрессантов, следует подбирать наиболее безопасные комбинации и дозы, учитывать тяжесть неврологических проявлений инсульта и имеющихся соматических заболеваний, а также избегать полипрагмазии. Необходимо по возможности воздерживаться от назначения пожилым пациентам трициклических антидепрессантов, поскольку их прием может приводить к усугублению когнитивных расстройств и поведенческим нарушениям вплоть до делириозного помрачения сознания, вызывать аритмии. Ввиду высокой распространенности депрессии у больных, перенесших нарушения кровообращения, проводятся исследования, посвященные профилактическому приему антидепрессантов в постинсультном периоде. В рамках нескольких исследований получены неоднозначные результаты. Например, при применении миансерина и сертралина не было выявлено достоверной разницы с группой плацебо по частоте и интенсивности возникновения постинсультной депрессии [62, 68]. В то же время у пациентов, принимавших эсциталопрам, достоверно реже возникала постинсультная депрессия [69].

Тревожно-депрессивные расстройства: возможности нейрометаболической терапии

Как известно, в нашей стране принята такая терапевтическая стратегия, как нейрометаболическая медикаментозная поддержка реабилитационных мероприятий в вос-

становительном периоде инсульта. Для этого широко используются различные нейрометаболические препараты: производные янтарной кислоты, пирацетам, ингибиторы фосфодиэстеразы, аминокислотные и пептидергические лекарственные средства. Нейрометаболическая терапия способствует более быстрому и полному восстановлению нарушенных в результате инсульта неврологических функций и благоприятно влияет на когнитивные способности больных. С нашей точки зрения, при лечении пациентов с повышенным уровнем тревоги, депрессивными или другими эмоционально-поведенческими симптомами целесообразно выбирать нейрометаболические препараты с дополнительными положительными тимолептическими и анксиолитическими свойствами. Эти препараты можно рассматривать в качестве дополнительной терапии к классическим антидепрессантам или в качестве альтернативы антидепрессантам при легких проявлениях тревоги и депрессии или возникновении нежелательных явлений на фоне приема антидепрессантов. Следует отметить, что применение у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами активирующих нейрометаболических препаратов, напротив, может приводить к нежелательному усилению эмоциональных симптомов. В этой связи большое внимание практикующих врачей привлекает использование в постинсультном периоде 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭМГПС, Мексиприм). ЭМГПС представляет собой классический нейрометаболический и нейропротективный препарат, который оказывает выраженное антиоксидантное и антигипоксикантное действие. ЭМГПС является катализатором цикла Кребса, увеличивает синтез аденозинтрифосфата и тем самым повышает энергетические ресурсы нейронов и их устойчивость по отношению к гипоксии и другим неблагоприятным воздействиям. ЭМГПС ингибирует процессы перекисного окисления липидов как за счет непосредственной дезактивации свободных радикалов, так

и путем усиления активности эндогенной антиоксидантной системы. Препарат обладает мембранопротективным эффектом, уменьшая вязкость и увеличивая текучесть клеточных мембран. Дополнительное свойство ЭМГПС – модуляция активности мембранных рецепторов, в том числе ГАМК, что объясняет его анксиолитический эффект. В экспериментальных исследованиях применение ЭМГПС приводило к повышению активности церебральной дофаминергической системы, что обуславливает положительное влияние препарата на когнитивную сферу и настроение. Важно подчеркнуть, что в отличие от классических анксиолитиков ЭМГПС не оказывает седативного эффекта и не ослабляет концентрацию внимания [70–74]. Эффективность Мексиприма в восстановительном периоде инсульта убедительно продемонстрировали Е.В. Костенко и соавт. В рамках исследования 80 пациентов (средний возраст $61,3 \pm 2,5$ года) в сроки от одного до шести месяцев после перенесенного ишемического инсульта получали Мексиприм сначала в дозе 200 мг/сут в виде 5%-ного раствора 4,0 мл на 250 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение десяти дней, далее в таблетах по 125 мг три раза в день на протяжении четырех недель. На фоне описанной терапии достоверно и значительно регрессировали клинические проявления тревоги, эмоциональной лабильности, апатии и астении. Значимо уменьшился уровень депрессии по шкале Бека. Одновременно наблюдалось улучшение когнитивных функций: средний балл по краткой шкале оценки психического статуса до лечения соответствовал легкой деменции, а после лечения вырос до уровня недементных когнитивных нарушений. Кроме того, было отмечено уменьшение выраженности двигательных расстройств и показателей инвалидизации. У пациентов повысился уровень повседневной активности, сформировались мотивация, реабилитационные и жизненные перспективы [75]. Описан опыт использования Мексиприма при хронической ишемии мозга, где препарат продемон-

МЕКСИПРИМ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат

ПРИМА* среди антиоксидантов



АНТИШЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
антиоксидантный и антигипоксанта́нный эффект¹

БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ²

- Раствор для инъекций без консервантов³
- Таблетки без лактозы³

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД
выбор форм выпуска: раствор, таблетки³

* Первый антиоксидант в портфеле STADA.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Мексиприм®, таблетки, раствор для в/в и в/м введения. || Живолупов С. А. и др. Современная стратегия дифференциальной диагностики и патогенетического лечения цереброваскулярных заболеваний. Consilium Medicum. Неврология и ревматология (прил.), 2012; 1: 10–14.

2. Кудемелов И. Б. и др. Применение современных антиоксидантов в комплексном лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. РМЖ, 2012; 5. || Танащян М. М., Лагода О. В. и др. Антиоксидантная терапия хронических цереброваскулярных заболеваний. РМЖ, 2010; 18 (6).

3. Различные формы выпуска: раствор для в/в и в/м введения 5% – 2 мл № 10, раствор для в/в и в/м введения 5% – 5 мл № 5, № 15, РУ ЛС-001668 от 29.08.2008; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг № 30, № 60, РУ PN 001916/02 от 10.09.2008.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Мексиприм®. МНН: этилметилгидроксипиридина сукцинат. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,125 г. РУ ЛС-001668 от 29.08.2008г; Р N001916/02 от 18.05.2010 г. **Показания к применению:** острые нарушения мозгового кровообращения (в составе комплексной терапии); дисциркуляторная энцефалопатия; вегето-сосудистая дистония; тревожные состояния при невротических и неврозоподобных состояниях; легкие когнитивные расстройства различного генеза (психоорганический и астенический синдромы, последствия черепно-мозговых травм, атеросклероз, сенильные и атрофические процессы, нейроинфекции и интоксикации); расстройства памяти и интеллектуальная недостаточность у лиц пожилого возраста; воздействие экстремальных (стрессорных) факторов; абстинентный синдром при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств; острая интоксикация антипсихотическими лекарственными средствами. **Противопоказания.** Печеночная и/или почечная недостаточность, повышенная индивидуальная чувствительность к препарату. Детский возраст, беременность, грудное вскармливание. **Способ применения и дозы.** Дозы подбирают индивидуально в зависимости от состояния пациента. Раствор применяется в виде в/м или в/в инъекций до 300 мг/сут на протяжении 10–14 дней. При применении препарата в виде таблеток средняя суточная доза составляет 0,25–0,5 г, максимальная суточная – 0,8 г. **Побочное действие.** Редко – тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, сонливость, аллергические реакции.

Организация, принимающая претензии:

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, бокс № 459.
Тел. +7 (831) 278-80-88, факс +7 (831) 430-72-13. E-mail: med@stada.ru



Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материалы, содержащие информацию о свойствах препарата, не подлежат передаче пациентам.

Дата выхода материала: май 2019 г. Реклама



трировал значительный терапевтический потенциал в отношении как когнитивных функций, так и эмоционально-поведенческой сферы [70–74]. Мексиприм в целом хорошо переносится больными, в том числе не оказывает негативного влияния на артериальное давление и частоту сердечных сокращений [70–74].

Широкое распространение получила ступенчатая схема назначения препарата Мексиприм. На первом этапе препарат вводится в виде 5%-ного раствора по 5 мл (250 мг) однократно в сутки в виде внутримышечных инъекций или внутривенных инфузий на физиологическом растворе курсом до 10–14 дней (при тревожных расстройствах курс можно продлить до 30 дней). Затем лечение продолжают, назначая препарат перорально по 125–250 мг (одна-две таблетки) два-три раза в день курсом до шести недель. Необходимость пролонгирован-

ной ступенчатой терапии вызвана тем, что терапевтический эффект препарата реализуется постепенно. Клинически значимая редукция когнитивных и эмоциональных нарушений наряду с улучшением самочувствия пациентов проявляется к шестой неделе постоянного приема препарата [75]. Важным отличием препарата Мексиприм от аналогов является отсутствие каких-либо консервантов в растворе и лактозы в таблетках [76].

Надо отметить, что исключительно лекарственным воздействием справиться с постинсультной депрессией довольно трудно, поскольку у больных, особенно одиноких, сохраняются сложности с самообслуживанием, общением, передвижением. Помимо медикаментозной коррекции огромное значение в терапии тревожно-депрессивных расстройств в постинсультном периоде имеют правильная органи-

зация ухода и общения со стороны родственников и медперсонала, регулярные психотерапевтические беседы, направленные на разрешение проблем. Причем важно работать не только с пациентами, но и с ухаживающими за ними лицами. В качестве немедикаментозных методов лечения постинсультной депрессии в последнее время предлагается также транскраниальная магнитная стимуляция, арт- и музыкотерапия [77, 78].

Заключение

В восстановительном периоде нельзя оставлять без внимания эмоциональное состояние пациентов, поскольку у них довольно часто встречаются тревожно-депрессивные и другие эмоционально-поведенческие нарушения, которые существенно снижают качество жизни и затрудняют проведение реабилитационных мероприятий. *

Литература

1. Максимова М.Ю., Хохлова Т.Ю., Суанова Е.Т. Постинсультная депрессия как частая медико-социальная проблема // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 3. С. 96–103.
2. Филатова Е.Г. Постинсультная депрессия // Медицинский совет. 2017. № 18. С. 47–51.
3. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4. С. 84–88.
4. Ayerbe L., Ayis S., Wolfe C.D., Rudd A.G. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis // Br. J. Psychiatry. 2013. Vol. 202. № 1. P. 14–21.
5. Hackett M.L., Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies // Int. J. Stroke. 2014. Vol. 9. № 8. P. 1017–1025.
6. Hackett M.L., Anderson C.S. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies // Stroke. 2005. Vol. 36. № 10. P. 2296–2301.
7. Mitchell A.J., Sheth B., Gill J. et al. 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.
8. Fure B., Wyller T.B., Engedal K., Thommessen B. Emotional symptoms in acute ischemic stroke // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2006. Vol. 21. № 4. P. 382–387.
9. Kim J.S., Choi-Kwon S. Disturbances in the voluntary control of emotional expression after stroke // Neuropsychiatric symptoms of cerebrovascular diseases / ed. by J.M. Ferro. Heidelberg: Springer, 2013. P. 131–160.
10. Hackett M.L., Köhler S., O'Brien J.T., Mead G.E. Neuropsychiatric outcomes of stroke // Lancet Neurol. 2014. Vol. 13. № 5. P. 525–534.
11. Verdelho A., Hénon H., Lebert F. et al. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: a three-year follow-up study // Neurology. 2004. Vol. 62. № 6. P. 905–911.
12. Werheid K. A two-phase pathogenetic model of depression after stroke // Gerontology. 2015. Vol. 62. № 1. P. 33–39.
13. 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. Т. 101. Спецвыпуск «Инсульт». С. 28–31.
14. Bartoli F., Lillia N., Lax A. et al. Depression after stroke and risk of mortality: a systematic review and meta-analysis // Stroke Res. Treat. 2013. Vol. 2013. ID 862978.
15. Razmara A., Valle N., Markovic D. et al. Depression is associated with a higher risk of death among stroke survivors // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2017. Vol. 26. № 12. P. 2870–2879.
16. Ayerbe L., Ayis S., Crichton S. et al. The natural history of depression up to 15 years after stroke: the South London Stroke Register // Stroke. 2013. Vol. 44. № 4. P. 1105–1110.
17. Cai W., Mueller C., Li Y.J. et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis // Ageing Res. Rev. 2019. Vol. 50. P. 102–109.
18. Максимова М.Ю. Депрессия после инсульта // Нервные болезни. 2018. № 4. С. 56–61.
19. Вахнина Н.В. Депрессия после инсульта: причины, диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 45. С. 40–48.



20. De Ryck A., Brouns R., Fransen E. et al. A prospective study on the prevalence and risk factors of poststroke depression // *Cerebrovasc. Dis. Extra.* 2013. Vol. 3. № 1. P. 1–13.
21. Wang Z., Shi Y., Liu F. et al. Diversiform etiologies for post-stroke depression // *Front. Psychiatry.* 2018. Vol. 9. ID 761.
22. Shi Y., Yang D., Zeng Y., Wu W. Risk factors for post-stroke depression: a meta-analysis // *Front. Aging Neurosci.* 2017. Vol. 9. ID 218.
23. Zhang Y., Zhao H., Fang Y. et al. The association between lesion location, sex and poststroke depression: meta-analysis // *Brain Behav.* 2017. Vol. 7. № 10. ID e00788.
24. Storor D.L., Byrne G.J. Pre-morbid personality and depression following stroke // *Int. Psychogeriatr.* 2006. Vol. 18. № 3. P. 457–469.
25. Wright F., Wu S., Chun H.Y., Mead G. Factors associated with poststroke anxiety: a systematic review and meta-analysis // *Stroke Res. Treat.* 2017. Vol. 2017. ID 2124743.
26. Rafsten L., Danielsson A., Sunnerhagen K.S. Anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis // *J. Rehabil. Med.* 2018. Vol. 50. № 9. P. 769–778.
27. Babkair L.A. Risk factors for poststroke depression: an integrative review // *J. Neurosci. Nurs.* 2017. Vol. 49. № 2. P. 73–84.
28. Robinson R.G., Jorge R.E. Post-stroke depression: a review // *Am. J. Psychiatry.* 2016. Vol. 173. № 3. P. 221–231.
29. Боголепова А.Н. Постинсультная депрессия и основные подходы к ее терапии // *Справочник поликлинического врача.* 2006. № 10. С. 64–68.
30. Loubinoux I., Kronenberg G., Endres M. et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy // *J. Cell. Mol. Med.* 2012. Vol. 16. № 9. P. 1961–1969.
31. Robinson R.G., Kubos K.L., Starr L.B. et al. Mood changes in stroke patients: relationship to lesion location // *Compr. Psychiatry.* 1983. Vol. 24. № 6. P. 555–566.
32. Nickel A., Thomalla G. Post-stroke depression: impact of lesion location and methodological limitations: a topical review // *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8. ID 498.
33. Hama S., Yamashita H., Yamawaki S., Kurisu K. Post-stroke depression and apathy: interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response // *Psychogeriatrics.* 2011. Vol. 11. № 1. P. 68–76.
34. Douven E., Köhler S., Rodriguez M.M.F. et al. Imaging markers of post-stroke depression and apathy: a systematic review and meta-analysis // *Neuropsychol. Rev.* 2017. Vol. 27. № 3. P. 202–219.
35. Wei N., Yong W., Li X. et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review // *J. Neurol.* 2015. Vol. 262. № 1. P. 81–90.
36. Yang S., Hua P., Shang X. et al. Deficiency of brain structural sub-network underlying post-ischaemic stroke apathy // *Eur. J. Neurol.* 2015. Vol. 22. № 2. P. 341–347.
37. De Ryck A., Brouns R., Geurden M. et al. Risk factors for poststroke depression: identification of inconsistencies based on a systematic review // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2014. Vol. 27. № 3. P. 147–158.
38. Kutlubaev M.A., Hackett M.L. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies // *Int. J. Stroke.* 2014. Vol. 9. № 8. P. 1026–1036.
39. Johnson J.L., Minarik P.A., Nyström K.V. et al. Poststroke depression incidence and risk factors: an integrative literature review // *J. Neurosci. Nurs.* 2006. Vol. 38. № 4. Suppl. P. 316–327.
40. Bhogal S.K., Teasell R., Foley N., Speechley M. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature // *Stroke.* 2004. Vol. 35. № 3. P. 794–802.
41. Naghavi F.S., Koffman E.E., Lin B., Du J. Post-stroke neuronal circuits and mental illnesses // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2019. Vol. 11. № 1. P. 1–11.
42. Teodorczuk A., Firbank M.J., Pantoni L. et al. Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study // *Psychol. Med.* 2010. Vol. 40. № 4. P. 603–610.
43. Newberg A.R., Davydow D.S., Lee H.B. Cerebrovascular disease basis of depression: post-stroke depression and vascular depression // *Int. Rev. Psychiatry.* 2006. Vol. 18. № 5. P. 433–441.
44. Villa R.F., Ferrari F., Moretti A. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment // *Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 184. P. 131–144.
45. Wen H., Weymann K.B., Wood L., Wang Q.M. Inflammatory signaling in post-stroke fatigue and depression // *Eur. Neurol.* 2018. Vol. 80. № 3–4. P. 138–148.
46. Боголепова А.Н. Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии // *Consilium Medicum.* 2019. Т. 21. № 2. С. 18–23.
47. Das J., G K.R. Post stroke depression: the sequelae of cerebral stroke // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. Vol. 90. P. 104–114.
48. Espárrago Llorca G., Castilla-Guerra L., Fernández Moreno M.C. et al. Post-stroke depression: an update // *Neurologia.* 2015. Vol. 30. № 1. P. 23–31.
49. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Женева: ВОЗ, 1995.
50. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
51. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические расстройства: диагностические тесты. М.: МЕДпресс, 2013.
52. Quaranta D., Marra C., Gainotti G. Mood disorders after stroke: diagnostic validation of the poststroke depression rating scale // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 26. № 3. P. 237–243.
53. De Man-van Ginkel J.M., Hafsteinsdóttir T., Lindeman E. et al. An efficient way to detect poststroke depression by subsequent administration of a 9-item and a 2-item Patient Health Questionnaire // *Stroke.* 2012. Vol. 43. № 3. P. 854–856.
54. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2009. № 2. С. 9–13.
55. Dwyer Hollender K. Screening, diagnosis, and treatment of post-stroke depression // *J. Neurosci. Nurs.* 2014. Vol. 46. № 3. P. 135–141.
56. Старчина Ю.А. Постинсультная депрессия: научно обоснованные подходы к выбору терапии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012. № 1. С. 116–119.



57. Hinkle J.L., Becker K.J., Kim J.S. et al. Poststroke fatigue: emerging evidence and approaches to management: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Stroke*. 2017. Vol. 48. № 7. P. e159–e170.
58. Kim J.S. Post-stroke mood and emotional disturbances: pharmacological therapy based on mechanisms // *Stroke*. 2016. Vol. 47. № 3. P. 244–255.
59. Kim J.S. Management of post-stroke mood and emotional disturbances // *Expert Rev. Neurother.* 2017. Vol. 17. № 12. P. 1179–1188.
60. Paolucci S. Advances in antidepressants for treating post-stroke depression // *Expert Opin. Pharmacother.* 2017. Vol. 18. № 10. P. 1011–1017.
61. Gu S.C., Wang C.D. Early selective serotonin reuptake inhibitors for recovery after stroke: a meta-analysis and trial sequential analysis // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018. Vol. 27. № 5. P. 1178–1189.
62. Qin B., Chen H., Gao W. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antidepressant treatments for patients with post-stroke depression: a network meta-analysis // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2018. Vol. 51. № 7. ID e7218.
63. Hackett M.L., Anderson C.S., House A., Xia J. Interventions for treating depression after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 4. CD003437.
64. Towfighi A., Ovbiagele B., El Husseini N. et al. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2017. Vol. 48. № 2. P. e30–e43.
65. Kim J.S., Lee E.J., Chang D.I. et al. Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study // *Lancet Psychiatry*. 2017. Vol. 4. № 1. P. 33–41.
66. Xu X.M., Zou D.Z., Shen L.Y. et al. Efficacy and feasibility of antidepressant treatment in patients with post-stroke depression // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95. № 45. ID e5349.
67. Bivard A., Lillcrap T., Krishnamurthy V. et al. MIDAS (modafinil in debilitating fatigue after stroke): a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial // *Stroke*. 2017. Vol. 48. № 5. P. 1293–1298.
68. Starkstein S.E., Hayhow B.D. Treatment of post-stroke depression // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2019. Vol. 21. № 7. ID 31.
69. Robinson R.G., Jorge R.E., Long J. Prevention of poststroke mortality using problem-solving therapy or escitalopram // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2017. Vol. 25. № 5. P. 512–519.
70. Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического течения и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. Т. 111. № 5. С. 90–95.
71. Воробьева О.В. Аффективные расстройства, ассоциированные с цереброваскулярной болезнью // *РМЖ*. 2011. Т. 19. № 2. С. 104–107.
72. Боголепова А.Н. Депрессивные расстройства у больных с хронической ишемией мозга // *Consilium Medicum*. 2013. № 9. С. 40–44.
73. Кукес В., Шилер Л., Хаджиева Б., Беляева С. Применение препарата «Мексиприм®» в терапии цереброваскулярной болезни // *Врач*. 2008. № 3. С. 31–34.
74. Куцмелов И.Б., Кушнарева В.В., Ефремов В.В., Ерофеева А.В. Применение современных антиоксидантов (Мексиприм) в комплексном лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // *РМЖ*. 2012. Т. 20. № 10. С. 509–513.
75. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Зайцев К.А. и др. Опыт применения антиоксидантной терапии (Мексиприм) при лечении больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта полушарной локализации // *РМЖ*. 2010. Т. 18. № 26. С. 1619–1623.
76. Инструкция по медицинскому применению препарата Мексиприм (раствор для в/м и в/в инъекций, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) // www.grls.rosminzdrav.ru.
77. Terrill A.L., Schwartz J.K., Belagaje S.R. Best practices for the interdisciplinary rehabilitation team: a review of mental health issues in mild stroke survivors // *Stroke Res. Treat.* 2018. Vol. 2018. ID 6187328.
78. Kalra L., Evans A., Perez I. et al. Training carers of stroke patients: randomised controlled trial // *BMJ*. 2004. Vol. 328. № 7448. ID 1099.

Anxiety-Depressive Disorders in Patients After Stroke: Prevalence, Approaches to Diagnosis and Therapy

A.G. Gogoleva, V.V. Zakharov, MD, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir V. Zakharov, zakharovenator@gmail.com

Evident anxiety-depressive disorders are being observed in at least one third of patients who have suffered a stroke. They significantly reduce the effectiveness of rehabilitation measures and secondary prevention that is why they require drug and non-drug correction. Anxiety-depressive disorders after a stroke can be caused by a psychological reaction to the disease, damage to the certain areas of the brain, primarily the anterior localization, and exacerbation of pre-stroke mental illness. In the rehabilitation period of stroke in the treatment of anxiety-depressive disorders apart from the classic antidepressants and tranquilizers are proven themselves well neurometabolic drugs with additional positive thymoleptic and anxiolytic effect.

Key words: stroke, anxiety-depressive disorders, neurometabolic therapy