# Эффективность препарата адепресс (пароксетин) в лечении депрессии у пациентов с хронической ишемией головного мозга и в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта с учетом уровня скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта

Д.Р. ХАСАНОВА[1, 3], Ю.В. ЖИТКОВА[1]*, А.А. САФИУЛЛИНА[1], В.Н. ОСЛОПОВ[2], Н.Р. ХАСАНОВ[2]

## Efficacy of adepress (paroxetine) in the treatment of depression in patients with chronic cerebral ischemia in the late recovery phase of ischemic stroke with the estimation of the velocity of passive transmembrane ion transport

D.R. KHASANOVA, Yu.V. ZHITKOVA, A.A. SAFIULLINA, V.N. OSLOPOV, N.R. KHASANOV

[1]Межрегиональный клинико-диагностический центр, [2]кафедра пропедевтики внутренних болезней, [3]кафедра неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации Казанского государственного медицинского университета

**Изучали сопряженность эффективности адепресса (пароксетина) с состоянием клеточных мембран по показателю скорости пассивного трансмембранного инотранспорта в процессе наблюдения 39 пациентов (20 больных с хронической ишемией головного мозга и 19 с ишемическим инсультом). Критерием функциональной активности клеточных мембран была скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта, оцениваемая по уровню $Na^+$-$Li^+$ противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита. Установлено, что высокой скорости НЛП соответствует более тяжелое течение депрессии с развитием когнитивной дисфункции и болевых синдромов у пациентов с хронической ишемией головного мозга и перенесших инсульт. В то же время у пациентов с высокими скоростями НЛП наблюдалась лучшая клиническая эффективность терапии препаратом адепресс (пароксетин). Определение скорости НЛП в мембране эритроцита может использоваться для выделения групп риска по развитию аффективных нарушений после инсульта и при хронической ишемии головного мозга, а также для прогнозирования эффективности терапии.**

***Ключевые слова:*** *хроническая ишемия головного мозга, ишемический инсульт, пассивный трансмембранный ионотранспорт.*

**We studied the correlation between the efficacy of adepress (paroxerine) and the state of cell membranes assessed by the velocity of passive transmembrane ion transport in 39 patients (20 patients with chronic brain ischemia and 19 patients with ischemic stroke). Velocity of passive transmembrane ion transport estimated by the level of Na+-Li+ counter-transport (NLC) in the erythrocyte membrane was a criterion of the cell membrane functional activity. The higher the NLC velocity, the more severe was the course of depression with the development of cognitive dysfunction and pain syndromes in patients with chronic brain ischemia and stroke. At the same time, the higher clinical efficacy of adepress (paroxerine) was seen in patients with higher NLC velocities. Estimation of NLC velocity in the erythrocyte membrane may be used for identification of risk groups for the development of affective disorders in patients with stroke and chronic brain ischemia as well as for prediction of treatment efficacy.**

***Key words:*** *chronic brain ischemia, ischemic stroke, passive transmembrane ion transport.*

Существующие в литературе данные [4, 5, 9, 12, 18, 22] свидетельствуют о том, что примерно у 20—50% пациентов, перенесших инсульт, развивается депрессия. Наиболее часто она возникает в период от 3 до 6 мес после инсульта, являясь предиктором ухудшения качества жизни больных [19] и нарушения когнитивных функций [20, 26], плохого восстановления двигательных функций [10] и повышения смертности пациентов [27]. Сложности диагностики и лечения постинсультной депрессии (ПД) могут быть связаны с ее атипичным течением и иным патогенезом, нежели первичное депрессивное расстройство [14]. Для ПД по сравнению с первичной депрессией более характерны психомоторная заторможенность, катастрофические реакции, колебания настроения в течение дня, бóльшая выраженность вегетативных симптомов [12, 13, 16]. Согласно данным исследований последних лет, развитие ПД связывают с локализацией очага инсульта, а именно, с поражением левого полушария, выраженностью корковой атрофии и размерами желудочков мозга [21, 25]. Однако основной патогенетический механизм развития всех типов депрессии объясняется моноаминовой гипотезой со снижением функции серотонинергических, норадренергических, дофаминергических и ГАМКергических систем, коррекция которой составляет основу действия антидепрессантов [24]. Установлено, что изменения постсинаптических рецепторов моноаминов при депрессии происходят содру-

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: zhitkova@mail.ru

жественно с изменениями внутриклеточных молекул-передатчиков, кодируемых определенными генами, которые становятся уязвимыми при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды, таких как стресс. При этом нарушаются синтез и взаимоотношения не только нейротрансмиттеров, но и нейропептидов, нейротрофических факторов, внутриклеточных сигнальных молекул, например экспрессия продуцируемого мозгом нейротрофического фактора (BDNF), что делает депрессию фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции [8]. Несмотря на то что все эффективные антидепрессанты в какой-то степени увеличивают моноаминергическую функцию, регулируют синтез BDNF и других молекул, полный механизм действия антидепрессантов до сих пор не изучен [8, 17, 29].

Одна из важных проблем фармакотерапии антидепрессантами — это развитие фармакорезистентности [7, 23]. Около 50% пациентов с депрессией недостаточно отвечают на первый курс лечения антидепрессантами [11, 15, 23]. Среди возможных причин терапевтической резистентности рассматриваются взаимодействие антидепрессантов с другими лекарственными средствами, имеющими общие пути метаболизма и генетический полиморфизм, в том числе цитохрома P-450. Фармакогенетические исследования показали, что большинство форм цитохрома P-450, вовлеченных в метаболизм психотропных препаратов, либо представлены генетическим полиморфизмом, либо их активность сильно варьирует среди индивидов по еще неизвестным причинам [28]. В последние годы большой интерес вызывает изучение генетически детерминированного структурно-функционального состояния клеточных мембран, которое может определять степень ишемического повреждения, вызываемого им нейродегенеративного процесса, особенности реагирования нейромедиаторных систем. Это связано со скоростью переноса отдельных ионов (в том числе образующихся в процессе метаболизма лекарственных веществ) через клеточные мембраны. По мнению ряда авторов [2, 3], это может служить предиктором эффективности лекарственной терапии. Критерием функциональной активности клеточных мембран является скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта, оцениваемая по уровню $Na^+$-$Li^+$ противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита [6].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности применения препарата из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) — адепресса (пароксетина) у пациентов с депрессией при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) и в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта — ПД с учетом скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта.

## Материал и методы

Обследовали 39 пациентов с депрессией. В числе их были 19 пациентов с ХИГМ и 20 пациентов, перенесших неинвалидизирующий ишемический инсульт (не более 2 баллов по шкале Рэнкина) не менее 1 года назад. Средний возраст пациентов с ХИГМ составил 67,2±7,9 года, с ПД — 64,7±10,0 лет.

Диагноз депрессии устанавливался по МКБ-10.

Все пациенты получали адепресс в дозе 20 мг в сутки в течение 13 нед (90 дней). Допускалась сопутствующая терапия антитромботическими, антигипертензивными, антиангинальными и гиполипидемическими препаратами, но исключались нейротрофические, ноотропные, сосудистые, антисудорожные препараты, а также регулярная аналгезирующая и психотропная терапия.

Скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта исследовали методом оценки НЛП в эритроцитах с группированием пациентов по диапазонам скорости НЛП в квартили, определенные на основе квантильного анализа в ранее проведенных популяционных исследованиях [1].

На этапе скрининга всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в режимах T1, T2 и ангио-, экстра- и транскраниальное дуплексное сканирование. На этапе скрининга, а также на 14, 35, 63 и 90-й дни лечения всем пациентам проводились клинико-неврологический осмотр, оценка аффективных нарушений по 21-пунктовой шкале Гамильтона для депрессии (HAM-D) и шкале Спилбергера—Ханина, когнитивных нарушений с использованием MOCA-test, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также оценка нежелательных явлений по шкале UKU.

Количественные данные обрабатывались статистически в программе Microsoft Excel 7.0 и с использованием пакета прикладных программ Statistika 6.0.

## Результаты

Среди всех обследованных у 83% пациентов до лечения диагностирована депрессия легкой степени тяжести (13,0±3,0 балла по HAM-D), и у 17% пациентов — умеренно тяжелая депрессия (18,0±0,5 балла). Практически у всех пациентов (98% обследованных) исходно наблюдалась высокая реактивная тревожность по шкале Спилбергера—Ханина (53,3±3,0 балла) при низком уровне личностной тревожности (22,1±0,5 балла).

При этом представленность депрессивной, тревожной и болевой симптоматики была одинаковой у пациентов с ХИГМ и ПД ($p$>0,05). У всех пациентов до лечения наблюдались симптомы астении с нарушением мотивации и активности, а также все пациенты были не удовлетворены качеством сна,

имели признаки ранней или более поздней бессонницы, раннего пробуждения.

Когнитивная дисфункция исходно выявлена у 67% пациентов (<26 баллов по MOCA-test), однако она не достигала степени деменции, и ее частота также не имела статистических различий у пациентов с ХИГМ и ПД.

У 43% обследованных до лечения имелись также различные болевые синдромы, в структуре которых преобладали артралгии (в 82% случаев), таламические боли (4), парестетические боли (8%) и боли, связанные со спастичностью кисти (6%).

По результатам статистического анализа после того, как все пациенты были поделены на квартили, они затем для увеличения степени статистической достоверности были объединены в 2 группы, в свою очередь разделенных на 2 подгруппы: 1-я группа — пациенты с низкими значениями скорости НЛП — скорость до 203 и 204—271 мкмоль Li/л кл. в час соответственно (подгруппы I и II) и 2-я группа — пациенты с высокими значениями скорости НЛП — скорость 272—345 и более 346 мкмоль Li/л кл. в час соответственно (подгруппы III и IV). По данным корреляционного анализа, проведенного до начала терапии адепрессом, установлена связь высоких скоростей НЛП с более тяжелым течением депрессии ($r$=0,46; $p$=0,01). Также высокие скорости НЛП ассоциировались с развитием когнитивной дисфункции ($r$=0,28; $p$=0,04) и болевых синдромов ($r$=0,42; $p$=0,03).

На фоне лечения адепрессом в обеих группах отмечено достоверное снижение депрессивной симптоматики начиная с 5-й недели наблюдения, которое достигло максимума к концу лечения (13-я неделя). Однако несмотря на исходно бóльшую выраженность депрессии у пациентов с высокими скоростями НЛП, у них наблюдалась более быстрая редукция депрессии ($p$<0,05 при сравнении с пациентами с низкими скоростями НЛП) (рис. 1).

Аналогичная динамика на фоне терапии отмечена в отношении тревоги, при этом реактивная тревога у пациентов с низкой скоростью НЛП достоверно уменьшилась лишь к 13-й неделе терапии, тогда как у пациентов с высокой скоростью НЛП — уже к 5-й неделе лечения (рис. 2).

В процессе лечения адепрессом было установлено также достоверное улучшение когнитивных функций, в большей степени это касалось пациентов с высокой скоростью НЛП, несмотря на исходно бóльшую выраженность когнитивных нарушений (рис. 3).

У всех пациентов, страдающих болями, отмечено уменьшение выраженности боли по 10-балльной ВАШ: на 1,0±0,1 балла к концу лечения при таламических болях, на 1,2±0,3 балла при болях, связанных со спастичностью конечности, на 1,9±0,2 балла при артралгиях и 2,5±0,3 балла при парестетических болях ($p$<0,05 по сравнению с исходным уровнем). Однако только динамика нейропатических болей, как наиболее связанных с депрессивной симптоматикой, зависела от скорости НЛП: интенсивность парестетических болей снизилась на 2,2±0,2 балла по ВАШ к концу лечения у пациентов с высокими ско-

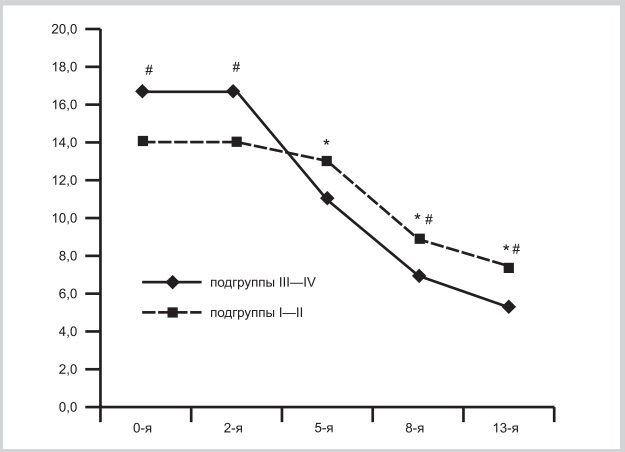


***Рис. 1.*** **Динамика выраженности депрессивной симптоматики по шкале HAM-D (баллы по оси ординат) в процессе терапии адепрессом при различной скорости НЛП.**

Здесь и на рис. 2 и 3 достоверность на уровне $p \leqslant 0{,}05$: * — при сравнении с исходным уровнем; # — при сравнении между группами; по оси абсцисс — недели терапии.

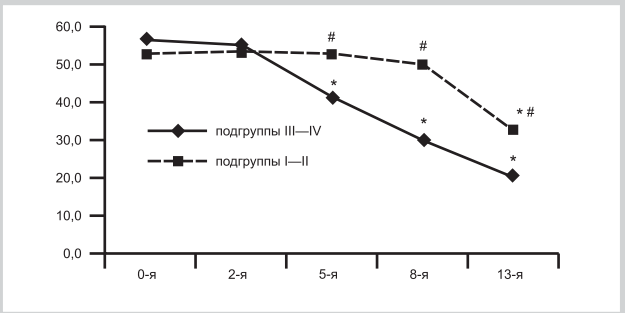


***Рис. 2.*** **Динамика выраженности реактивной тревожности по шкале Спилбергера—Ханина (баллы по оси ординат) в процессе терапии адепрессом при различной скорости НЛП.**

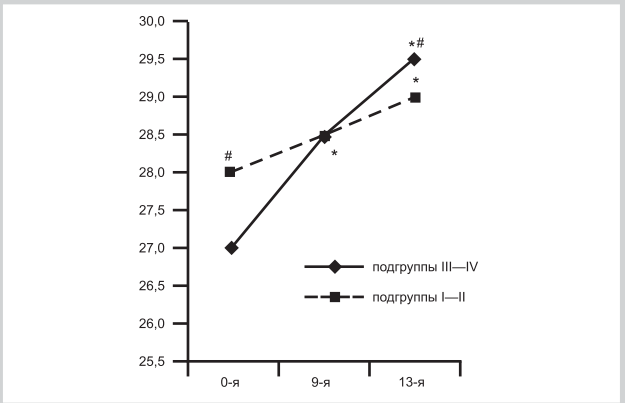


***Рис. 3.*** **Динамика когнитивных функций по MOCA-test (баллы по оси ординат) в процессе лечения адепрессом при различной скорости НЛП.**

ростями НЛП, и на 1,6±0,2 балла у пациентов с низкими скоростями НЛП; таламические боли уменьшились на 1,3±0,1 балла у пациентов с высокими скоростями НЛП и на 0,2±0,1 балла у пациентов с низкими скоростями НЛП ($p$<0,05). Кроме того, у всех пациентов начиная с 9-й недели лечения достоверно устранялись симптомы астении, а также к концу лечения на 20,4±10,0 мин сократилось время засыпания и на 80±40 мин увеличилась продолжительность сна, без статистической разницы между группами пациентов с низкими и высокими скоростями НЛП.

В ходе исследования не наблюдалось нежелательных реакций, в том числе аллергических. Можно лишь отметить, что 1 пациенту понадобилось назначение анксиолитика в связи с усилением тревоги в начале лечения, у 2 пациентов на 2-й неделе лечения наблюдались тошнота и сухость во рту, которые не привели к отказу от лечения и нивелировались к 5-й неделе терапии. Имелся также 1 случай внезапного прекращения приема адепресса на 5-й неделе по немедицинским причинам, при этом синдрома отмены не наблюдалось.

Проведенное исследование позволяет констатировать, что определение скорости НЛП в мембране эритроцита может быть использовано для выделения пациентов группы риска по развитию аффективных нарушений при ХИГМ и в восстановительном периоде ишемического инсульта. Высокие скорости НЛП ассоциированы с большей эффективностью терапии. Применение адепресса позволяет не только устранять симптомы депрессии и тревоги на фоне ХИГМ и у пациентов в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта, но и улучшить качество сна, устранить симптомы астении. Эта терапия способствует также улучшению когнитивных функций, особенно у пациентов с высокой скоростью НЛП. Подчеркнем, что адепресс обладает благоприятным профилем переносимости, что важно при лечении пожилых пациентов. Для достижения оптимального клинического эффекта необходимо соблюдение сроков поддерживающей терапии — 6—12 мес.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Ослопов В.Н., Ослопова Ю.В., Арлеевский И.П.* Эффективность антиаритмических препаратов различных классов в зависимости от функционального состояния мембраны клетки. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Электрокардиология: история, достижения и перспективы. К 100-летию электрокардиограммы в России». Казань 2006; 36—38.
2. *Ослопов В.Н., Хасанов Н.Р.* Эффективность гипотензивной терапии у больных гипертонической болезнью с различной скоростью трансмембранного ионного транспорта. Казмеджурнал 2010; 91: 4: 455—459.
3. *Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Будников Е.Ю. и др.* Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления. Кардиология 2008; 48: 8: 49—58.
4. *Baldwin R.C., Anderson D., Black S., Evans S., Jones R., Wilson K., Iliffe S.* Guideline for themanagement of late-life depression in primary care. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18: 829—838.
5. *Burvill P.W., Johnson G.A., Jamrozik K.D. et al.* Prevalence of depression after stroke: The Perth Community Stroke Study. Br J Psychiatry 1995; 166: 320—327.
6. *Canessa M., Adragna N., Solomon H. et al.* Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. N Engl J Med 1980; 302: 772—776.
7. *Charney D.S., Grothe D.R., Smith S.L., Brady K.T., Kaltsounis-Puckett J., Wright C.W., Laird L.K., Rush A.J.* Overview of psychiatric disorders and the role of newer antidepressants. J Clin Psychiatry 2002; 63: 3—9.
8. *Duman R.S., Monteggia L.M.* A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biol Psychiatry 2006.
9. *Eastwood M.R., Rifat S.L., Nobbs H., Ruderman J.* Mood disorder following cerebrovascular accident. Br J Psychiatry 1989; 154: 195—200.
10. *Evans D.L., Charney D.S., Lewis L. et al.* Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. Biological Psychiatry 2005; 58: 175—189.
11. *Fava G.A.* Can long-termtreatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? J Clin Psychiatry 2003; 64: 123—133.
12. *Fedoroff J.P., Srarkstein S.E., Parikh R.M. et al.* Are depressive symptoms non-specific in patients with acute stroke? Am J Psychiatry 1991; 148: 1172—1176.
13. *Gianotti G., Azzoni A., Marra C.* Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. Br J Psychiatry 1999; 175: 163—167.
14. *Kanner A.M.* Should neurologists be trained to recognize and treat comorbid depression of neurologic disorders? Yes. Epilepsy Behav 2005; 6: 303—311.
15. *Kupfer D.J., Charney D.S.* Difficult-totreat depression. Biol Psychiatry 2003; 53: 633—634.
16. *Lipsey J.R., Robinson R.G., Pearlson G.D. et al.* Nortriptyline treatment of post-stroke depression. A double-blind study. Lancet 1984; 1: 8372: 297—300.
17. *Manji H.K., Drevets W.C., Charney D.S.* The cellular neurobiology of depression. Nat Med 2001; 7: 541—547.
18. *Paranthaman R., Baldwin R.C.* Treatments of psychiatric syndromes due to cerebrovascular disease. Internation Review of Psychiatry 2006; 18: 5: 453—470.
19. *Parikh R.M., Robinson R.G., Lipsey J.R. et al.* The impact of post-stroke depression on recovery in activities of daily living over two year followup. Arch Neurol 1990; 47: 785—789.
20. *Robinson R.G., Starr L.B., Kubos K.L., Price T.R.* A two year longitudinal study of post-stroke mood disorders: findings during the initial evaluation. Stroke 1983; 14: 736—744.
21. *Robinson R.G., Kubos K.L., Starr L.B., Price T.R.* Mood changes in stroke patients: relation to lesion location. Brain 1984; 107: 81—93.
22. *Robinson R.G.* Poststroke depression: Prevalence, diagnosis, treatment and disease progression. Biol Psychiatry 2003; 54: 376—387.
23. *Sackeim H.A.* The definition andmeaning of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2001; 62: Suppl 16: 10—17.
24. *Schildkraut J.J.* The catecholamine hypothesis of effective disorders: a review of supporting evidence. Am J Psychiatry 1965; 122: 509—522.
25. *Starkstein S.E., Robinson R.G., Berther M.L., Price T.R.* Depressive disorders following posterior circulation as compared with middle cerebral artery infarcts. Brain 1988; 11: 375—387.
26. *Starkstein S.E., Robinson R.G., Price T.R.* Comparison of patients with and without post-stroke major depression matched for age and location of lesion. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 247—252.
27. *Wade D.T., Legh-Smith J., Hewer R.A.* Depressed mood after stroke, a community study of its frequency. Br J Psychiatry 1987; 151: 200—205.
28. *Wilkinson G.R.* Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Engl J Med 2005; 352: 2211—2221.
29. *Wong M.L., Licinio J.* From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. Nat Rev Drug Discov 2004; 3: 136—151.