

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181183152-55>

Оценка клинических проявлений и лечения постинсультной депрессии у пациентов молодого возраста, перенесших ишемический инсульт

М.Л. ЧУХЛОВИНА, А.А. ЧУХЛОВИН*

ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и психиатрии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.А. Поленова — филиал ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Рассмотрение особенностей клинических проявлений и лечения постинсультной депрессии у пациентов молодого возраста, перенесших ишемический инсульт. **Материал и методы.** Обследованы 40 пациентов (24 — женского пола, 16 — мужского пола с 18 до 45 лет) с постинсультной депрессией. Наряду с углубленным неврологическим осмотром, проводили МРТ головного мозга, МР-ангиографию сосудов мозга, психометрическое тестирование с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), шкалы депрессии Гамильтона, шкалы депрессий Центра эпидемиологических исследований; использовались анкета оценки ночного сна А.М. Вейна и анкета дневной сонливости Epworth Sleepiness scale. Для оценки уровня мотивации пациентов к реабилитации применяли опросник восстановления локуса контроля (Recovery Locus of Control). Пациенты с постинсультной депрессией были разделены на две группы: 1-я группа (22 больных), получала в составе комплексной терапии милнаципрана гидрохлорид (иксел по 1 капсуле — 50 мг 2 раза в день в течение 3 мес), 2-я группа сравнения (18 больных) получала только базисную терапию без иксела. Психометрическое тестирование проводилось дважды: через 2 мес после инсульта и спустя 3 мес после курса терапии антидепрессантом милнаципраном гидрохлоридом (икселом). **Результаты и заключение.** В работе представлены собственные данные, посвященные изучению особенностей клинических проявлений, лечения постинсультной депрессии у пациентов молодого возраста, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне. Проведенные исследования показали, что у всех пациентов с постинсультной депрессией определялись признаки позитивной (тоска, тревога, интеллектуальное и двигательное торможение) и негативной аффективности (апатия, дисфория). Постинсультная депрессия характеризовалась преобладанием соматовегетативных нарушений, прежде всего расстройств сна. У пациентов с постинсультной депрессией показан терапевтический эффект милнаципрана гидрохлорида (иксела), о чем свидетельствовали не только уменьшение числа лиц с депрессивными состояниями после курса лечения, по сравнению с группой сравнения, но и улучшение качества ночного сна, уменьшение дневной сонливости, повышение уровня мотивации к выздоровлению.

Ключевые слова: постинсультная депрессия, ишемический инсульт, молодой возраст, милнаципрана гидрохлорид (иксел).

Assessment of clinical manifestations and treatment of post-stroke depression in young patients with ischemic stroke

M.L. CHUKHLOVINA, A.A. CHUKHLOVIN

Almazov National Medical Research Center, Ministry of Healthcare, St. Petersburg, Russia; Polenov Research Institute of Neurosurgery, affiliation of V. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Objective. To consider clinical manifestations and treatment of post-stroke depression in young patients with carotid ischemic stroke. **Material and methods.** Forty patients, 24 women and 16 men, aged from 18 to 45 years old, diagnosed with ICD-10 post-stroke depression were examined. All patients underwent neurological examination, brain MRI and MR-angiography of cerebral vessels. The following psychometric tests were used: MMSE, Hamilton depression scale, CES-D depression scale, a questionnaire on nocturnal sleep assessment, and Epworth Sleepiness Scale. The Recovery Locus of Control Questionnaire was administered to evaluate motivation level for the post-stroke recovery. Patients were divided into two groups: group 1 ($n=22$) received basic treatment including milnacipran hydrochloride (ixel) in dose 1 capsule twice a day during 3 months, group 2 received only basic treatment. Psychometric testing was performed 2 month after stroke before the treatment and 3 month after the end of treatment. **Results and conclusion.** Patients demonstrated positive (melancholy, anxiety, intellectual and motor inhibition) and negative affectation (apathy, dysphoria) accompanied by somatic/autonomic disorders, in particular, sleep deficiency. A marked therapeutic effect of ixel was shown in group 1. The number of patients with depression decreased significantly after treatment compared to group 2. Sleep improvement and increased motivation levels for recovery were observed as well.

Keywords: post-stroke depression, ischemic stroke, young age, milnacipran hydrochloride (ixel).

Актуальными проблемами современной медицины являются изучение патогенеза, совершенствование диагностики и лечения ишемического инсульта (ИИ). В последнее десятилетие, наряду с разработкой и внедрением в клиническую практику новых диагностических подходов, повышением эффективности терапии, сохраняется высокий уровень заболеваемости, а также отмечается «омоложение» [1, 2]. Среди постинсультных состояний одним из частых является постинсультная депрессия (ПД), которая приводит к инвалидизации, ухудшению качества жизни пациентов. В то же время клинические проявления ПД с учетом возраста больных изучены недостаточно, что затрудняет ее распознавание и проведение рациональной терапии [3].

Цель настоящего исследования — оценка клинических проявлений и эффективности лечения ПД антидепрессантом милнаципраном (икселом) у больных молодого возраста, перенесших ИИ.

В доступной литературе имеются единичные работы, посвященные применению иксела у пациентов с ПД [4, 5].

Проведено обследование 40 пациентов молодого возраста, 24 женщины и 16 мужчин 18—45 лет с ПД.

ПД диагностировали, согласно принятым в МКБ-10 критериям, при этом учитывались и диагностические критерии депрессий, коморбидных соматическим заболеваниям [6].

В обследование включали пациентов, перенесших ИИ в каротидно-бассейне легкой и средней степени тяжести (согласно шкале инсульта Национального института здоровья NIHSS). Следует подчеркнуть, что у обследованных больных до развития ИИ депрессивные состояния не отмечались. Из исследования исключались пациенты с декомпенсированными соматическими заболеваниями и деменцией.

Психометрическую оценку депрессии проводили с помощью шкалы депрессии Гамильтона (НАМ-D) и шкалы депрессий Центра эпидемиологических исследований (CES-D) [3]. Использовались также анкета оценки ночного сна А.М. Вейна [7] и анкета дневной сонливости *Eyeworth Sleepiness scale* [7]. Для оценки уровня мотивации пациентов к реабилитации применяли опросник восстановления локуса контроля (*англ.: Recovery Locus of Control*) [8]. По этому опроснику суммарный балл может колебаться от 0 до 36, более высокий балл соответствует большему уровню мотивации пациента к достижению контроля над болезнью.

Психометрическое тестирование проводилось дважды: через 2 мес после ИИ и спустя 3 мес после курса терапии милнаципраном гидрохлоридом (икселом).

По дизайну, это было рандомизированное сопоставимое исследование.

Полученные результаты обрабатывали непараметрическим методом с помощью критерия Вилкоксона и Манна—Уитни.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и степени тяжести депрессии. 1-я группа (22 больных) получала в составе комплексной терапии милнаципрана гидрохлорид (иксел по 1 капсуле — 50 мг 2 раза в день в течение 3 мес), 2-я группа (18 больных) была группой сравнения, получала только базисную терапию без иксела. Суточную дозу иксела (100 мг) назначали в 2 приема в первой половине дня, во время еды.

Иксел — антидепрессант широкого спектра действия, является селективным ингибитором обратного захвата моноаминов (норадреналина и серотонина). Иксел не связывается с м-холинорецепторами, альфа-1-адренорецепторами и гистаминовыми H1-рецепторами, а также D1- и D2-дофаминергическими, бензодиазепиновыми и опиоидными рецепторами; не обладает седативным эффектом, физиологически улучшает ночной сон, не оказывает влияния на проводящую систему сердца и артериальное давление; не ухудшает когнитивные функции [9, 10].

Результаты и заключение

При исследовании по шкале НАМ-D у 34 пациентов, перенесших ИИ, была выявлена легкая депрессия — 8—13 баллов у 6 — умеренная депрессия — 14—17 баллов¹. При обследовании больных с помощью шкалы CES-D у 32 пациентов выявлена легкая депрессия (18—25 баллов); у 8 — депрессия средней тяжести (26—30). Полученные данные согласуются с положением о том, что шкала CES-D превосходит другие шкалы по возможности разграничения депрессий по степени тяжести [11].

У всех пациентов определялись признаки позитивной аффективности (тоска, тревога, интеллектуальное и двигательное торможение) и некоторые проявления негативной аффективности (апатия, дисфория), но в числе последних не было болезненного бесчувствия, явлений моральной анестезии, а также элементов депрессивного содержания комплекса в виде размышлений о собственной ничтожности с отрицательной переоценкой прошлого, настоящего и перспектив на будущее. Реже встречались и были мало выражены идеи виновности. Наши наблюдения подтвердили данные литературы [12], что для постинсультной депрессии характерно преобладание соматовегетативных нарушений и прежде всего расстройств сна.

По данным анкеты оценки ночного сна, у обследованных пациентов сон был значительно нарушен — 12—17 баллов (показатель меньше 18 баллов свидетельствует о значительных нарушениях сна, от 18 до 22 баллов — о легких расстройствах сна). Большинство больных отмечали, что процесс засыпания был долгим, продолжительность сна короткой с частыми пробуждениями, с множественными и тревожными сновидениями; качество сна характеризовалось как плохое, качество пробуждения — среднее. Нарушения ночного сна у обследованных пациентов приводили к дневной сонливости от слабой до средней степени выраженности (8—16 баллов по анкете дневной сонливости).

Оценка уровня мотивации больных к улучшению собственного состояния, согласно данным, полученным с помощью опросника восстановления локуса контроля, оказалась достоверно сниженной — 16—35 баллов (уровень мотивации у здоровых лиц 36 баллов и выше, $p < 0,001$). Ранее мы отмечали [13] неблагоприятное влияние ПД на мотивацию к проведению реабилитационных мероприятий пациентов в возрасте от 37 до 82 лет. Было выявлено существенное снижение уровня мотивации к улучшению собственного состояния у пациентов после

¹По НАМ 0—7 баллов соответствуют отсутствию депрессии, максимально возможный общий балл составляет 52 и отражает крайнюю степень выраженности депрессии.

инфаркта головного мозга, которое зависело от выраженности ПД. Кроме того, было установлено [12], что из трех основных типов депрессии (астеническая, соматизированная и тревожная), встречающихся у больных в общемедицинской практике, у лиц, перенесших ИИ, обычно выявляется тревожная депрессия с возникновением чувства внутреннего напряжения, ожидания неприятностей, опасных ситуаций, несчастья, грозящих самому пациенту или его близким людям (при отсутствии деменции).

Сравнительное обследование пациентов 1-й и 2-й групп до начала лечения показало, что степень выраженности депрессии у них достоверно не различалась: по шкале CES-D показатели были 18–29 (медиана 22) и 18–28 (медиана 21) баллов ($p>0,05$) соответственно, т.е. речь шла о легкой (18–25 баллов) и средней тяжести (26–30 баллов) депрессии. Что касается числа больных, то в 1-й группе до лечения у 17 пациентов выявлялась легкая и у 5 — умеренная депрессия; во 2-й группе — у 15 больных — легкая и у 3 — умеренная депрессия. После лечения икселом в течение 3 мес число больных с депрессией и степень выраженности депрессии у пациентов обеих групп достоверно уменьшились ($p<0,01$). Однако в 1-й группе суммарный балл варьировал от 6 до 20 баллов (медиана — 14,5), тогда как во 2-й группе сумма баллов колебалась от 15 до 26 баллов (медиана — 18,5) ($p<0,01$). При этом депрессивное состояние выявлялось у 8 больных в 1-й группе и у 12 — во 2-й.

Как указывалось у пациентов обеих групп до лечения отмечались выраженные нарушения сна. До лечения: суммарный балл в 1-й группе по анкете ночного сна не отличался от такового во 2-й группе, изменяясь от 12 до 22 (медиана — 16) баллов против 13 — 22 (медиана — 17) баллов ($p>0,05$). Но после лечения улучшение качества и количества сна, уменьшение числа ночных пробуждений достоверно чаще наблюдалось в 1-й группе: суммарный балл колебался от 15 до 25 (22) баллов против 15 — 22 (медиана — 19) баллов во 2-й группе ($p<0,05$).

По показателям уровня мотивации к достижению контроля над болезнью больные обеих групп до лечения достоверно не отличались суммарный балл в 1-й группе от 16 до 35 (медиана — 26,5) баллов против 17–35 (медиана —

28) баллов во 2-й группе ($p>0,05$). После лечения уровень мотивации к выздоровлению достоверно повысился в 1-й группе — суммарный балл варьировал от 18 до 36 (медиана — 32,5) баллов ($p<0,05$) и почти не изменился во 2-й группе — 17–35 (медиана — 29) баллов ($p>0,05$).

Таким образом, в настоящем исследовании был отмечен терапевтический эффект иксела при ПД, о чем свидетельствовали не только уменьшение числа лиц с депрессивными состояниями после курса лечения, в отличие от группы сравнения, но и улучшение качества ночного сна, уменьшение дневной сонливости, повышение уровня мотивации к выздоровлению.

Механизм действия иксела при ПД достаточно сложен и, по-видимому, связан не только с ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина, но и с нормализацией уровня дофамина в нервной ткани. Показано, что предикторами раннего дебюта постинсультной депрессии являются снижение уровней дофамина, серотонина, фактора роста нервов и увеличение содержания фактора некроза опухоли альфа [14]. Ранее влияние милнаципрана на уровень дофамина в структурах головного мозга было показано в экспериментах на животных [10].

Рассматривая механизм действия иксела следует также принимать во внимание, что патогенез самой ПД окончательно не выяснен. Особого внимания в связи с этим заслуживают нейрохимические изменения, которые происходят в церебральной ткани при ПД. Методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии было установлено [15], что они существенно отличаются при наличии ПД и без таковой и более того — нейрохимические изменения в этих случаях зависят от тяжести депрессивного состояния.

Из представленных данных вытекает, что для совершенствования терапии ПД необходимы дальнейшие исследования по изучению ее патогенеза. Такой подход позволит разработать рациональную терапию ПД, что будет способствовать увеличению мотивации пациентов, перенесших инсульт, к улучшению своего состояния и повышению качества жизни больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Бодыхов М.К., Кочетов А.Г., Салимов К.А., Алексеев М.А., И Сун Ч. Некоторые показатели системной гемодинамики в прогнозировании летального исхода у больных с инсультом в остром периоде. *Вестник Росздрава*. 2014;1:37-43. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Bodykhov MK, Kochetov AG, Salimov KA, Alekseev MA, I Sun Ch. Some indexes of systemic hemodynamics for lethal outcome prediction in patients during acute period of stroke. *Roszdrazvare Bulletin*. 2014;1:37-43. (In Russ.).]
- Комарова И.Б., Зыков В.П., Ушакова Л.В., Назарова Е.К., Новикова Е.Б., Шулешко О.В., Самигулина М.Г. Клинические и невро-визуализационные признаки кардиоэмболического инсульта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Инсульт)*. 2017;117(3):262-266. [Komarova IB, Zaikov VP, Ushakova LV, Nazarova EK, Novikova EB, Shuleshko OV, Samigulina MG. Clinical and neurovisual signs of cardioembolic stroke in children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (Stroke)*. 2017;117(3):262-266. (In Russ.).]
- Гусев Е.И., Боголепова А.Н. *Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями*. М.: МЕДпресс-информ; 2017. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Depressive disorders in patients with cerebrovascular diseases*. М.: MEDpress-inform; 2017. (In Russ.).]
- Гехт А.Б., Сорокина И.Б., Боголепова А.Н., Гудкова А.А. Применение иксела (милнаципрана гидрохлорида) в лечении больных с постинсультной депрессией. *Терапевтический архив*. 2003;75(10):34-38. [Gekht AB, Sorokina IB, Bogolepova AN, Gudkova AA. Application of Ixel (milnacipran hydrochloride) in the treatment of patients with post-stroke depression. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2003;75(10):34-38. (In Russ.).]
- Tsai CS, Wu CL, Chou SY, Tsang HY, Hung TH, Su JA. Prevention of poststroke depression with milnacipran in patients with acute ischemic stroke: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(5):263-267. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834a5c64>
- Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицине*. Руководство для врачей. М.: Мед информ агентство; 2001. [Smulevich AB. *Depressions in General Medicine*. Manual for doctors. М.: MED-Inform Agency; 2001. (In Russ.).]
- Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. *Нервно-психические нарушения: диагностические тесты*. М.: Медпресс-информ; 2014. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests*. М.: MEDpress-inform; 2014. (In Russ.).]
- Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации*. Под ред. Беловой А.Н., Щепетовой О.Н. М.: Антидор; 2002. [The scales, tests and

- questionnaires in medical rehabilitation. Eds. Belova A.N., Shchepetova O.N. M.: Antidor; 2002. (In Russ.).
9. Аведисова А.С., Александровский Ю.А., Ильина Н.А., Вельтишев Д.Ю., Краснов В.Н., Морозов П.В., Мосолов С.Н., Музыченко А.П., Смудевич А.Б. Иксел (милнаципран): обобщенные результаты клинического изучения селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) в России. *Психиатрия и психофармакотерапия (Приложение)*. 2003;3:3-6. [Avedisova AS, Alexandrovsky YuA, Il'ina NA, Veltishchev DYu, Krasnov VN, Morozov PV, Mosolov SN, Muzychenko AP, Smulevich AB. Ixel (milnacipran hydrochloride): general results of clinical study of selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SSNRI) in Russia. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2003(Suppl 3):3-6. (In Russ.).]
 10. Tsutsui-Kimura I, Ohmura Y, Yoshida T, Yoshioka M. Milnacipran affects mouse impulsive, aggressive, and depressive-like behaviors in a distinct dose-dependent manner. *J Pharmacol Sci*. 2017;134(3):181-189. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2017.06.004>
 11. Смудевич А.Б. *Депрессии при соматических и психических заболеваниях*. М.: МИА; 2003. [Smulevich AB. *Depressions in somatic and psychiatric diseases*. M.: MIA; 2003. (In Russ.).]
 12. 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 (Инсульт)*. 2001;101(3):28-31. [Gusev EI, Gekht AB, Bogolepova AN, Sorokina IB. Features of depressive syndrome in patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (Stroke)*. 2001;101(3):28-31. (In Russ.).]
 13. Гузева В.И., Чухловина М.Л., Чухловин Б.А. Влияние постинсультной депрессии на уровень мотивации пациентов к восстановлению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Инсульт)*. 2007;107:347-348. [Guzeva VI, Chukhlovina ML, Chukhlovin BA. Influence of poststroke depression upon the recovery motivation level in the patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (Stroke)*. 2007;107:347-348. (In Russ.).]
 14. Meng G, Ma X, Li L, Tan Y, Liu X2, Liu X, Zhao Y. Predictors of early-onset post-ischemic stroke depression: a cross-sectional study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):199. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0980-5>
 15. Zhang L, Li M, Sui R. Correlation between cerebellar metabolism and post-stroke depression in patients with ischemic stroke. *Oncotarget*. 2017;8(53):91711-91722. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21063>