

УДК 616.831-005.1/.4-085.214.32

КОСТЮЧЕНКО С.И.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

ПРИМЕНЕНИЕ ЭСЦИТАЛОПРАМА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Резюме. Статья посвящена вопросам терапии одного из нередких осложнений инсульта — постинсультной депрессии. Показано, что применение у постинсультных пациентов антидепрессантов класса СИОЗС, в частности эсциталопрама, предотвращает развитие депрессии, улучшает когнитивные функции и повседневное функционирование, повышает выживаемость после инсульта.

Ключевые слова: инсульт, депрессия, эсциталопрам.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в частности различные типы ишемического инсульта, занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности. В связи с этим актуальными являются вопросы терапии и реабилитации пациентов с инсультом.

В последнее десятилетие достигнуто немало успехов в фармакотерапии ишемических инсультов, направленной на восстановление мозгового кровотока и уменьшение зоны инфаркта мозга (внутривенная тромболитическая терапия, применение препаратов с многокомпонентным (ноотропным, сосудистым, антиоксидантным) действием и т.д.), разрабатываются и все более широко внедряются в клиническую практику программы, направленные на реабилитацию пациентов, перенесших инсульт, на профилактику повторного инсульта и осложнений ОНМК.

Говоря об осложнениях ОНМК, мы достаточно часто забываем о возможности развития такой серьезной патологии, как постинсультная депрессия. Впервые развитие депрессии у пациентов после инсульта было описано в 1980 г. В настоящее время данная проблема вызывает все больший интерес. По данным разных авторов, частота развития постинсультной депрессии колеблется от 25 до 79 %. Причем важно отметить, что ее развитие возможно как в ранние, так и в поздние сроки после инсульта, хотя максимальная частота депрессивных эпизодов регистрируется в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Основными факторами, определяющими развитие постинсультной депрессии, считаются локализация и размер очага, время от момента возникновения инсульта и размер желудочков. Наиболее часто постинсультная депрессия развивается при локализации очагов по-

ражения в левой лобной области или в прилежащих базальных ядрах. В других исследованиях показана роль подкорковых ганглиев правого полушария.

Интересно, что в остром периоде инсульта частота постинсультной депрессии выше при левополушарной локализации очага. В дальнейшем эта зависимость меняется, и через год после перенесенного инсульта частота постинсультной депрессии выше у больных с правополушарной локализацией очага ишемии. У пациентов, перенесших повторный инсульт, постинсультная депрессия развивается чаще, чем у пациентов с первым инсультом.

По данным исследований последних лет, наиболее эффективными для медикаментозной терапии постинсультной депрессии признаны антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). M.L. Hackett и соавт. (2010) показали, что они позитивно влияют на эмоциональные проявления у больных; в ряде исследований указывалось на благоприятные эффекты СИОЗС для улучшения моторных функций у больных после инсульта (Chollet F. и соавт., 2011; Yi Z.M. и соавт., 2010).

В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано несколько потенциально важных эффектов СИОЗС на поврежденный мозг. Во-первых, препараты этого класса оказывают влияние на нейротрофические протеины, которые играют важную роль в развитии мозга в период эмбрио- и органогенеза и контролируют нейрональную пластичность у взрослых, регулируя активность синтеза нейротрансмиттеров, что имеет важное значение для регенерации нервных волокон (Lang U.E. и соавт., 2004). Развитие новых нервных клеток у взрослых, как правило, ограничивается определенными участками

мозга (Ming G.L., Song H., 2005). СИОЗС увеличивают нейрогенез и экспрессию влияющих на него факторов в гиппокампе (Schmidt H.D., Duman R.S., 2007). В нескольких исследованиях была показана возможность миграции новых нейронов в поврежденные участки мозга (Wiltrout C., 2007) и нейрогенеза в этих участках, например в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера, а также у пациентов, страдающих этим заболеванием (Taupin P., 2006).

Кроме того, СИОЗС могут обладать нейропротективным эффектом, снижая воспаление путем угнетения активации микроглии (Lim С.М. и соавт., 2009) и усиливая экспрессию определенных протеинов (Shin Т.К. и соавт., 2009).

В ряде исследований сообщалось, что использование антидепрессантов в подострой фазе инсульта связано со значимым улучшением повседневного функционирования и когнитивных функций у пациентов, перенесших постинсультную депрессию (Chemerinski E. и соавт., 2001; Kimura M. и соавт., 2000; Murata Y. и соавт., 2000), также наблюдалось положительное влияние антидепрессантов на моторные функции (Reding M.J. и соавт., 1986; Dam M. и соавт., 1996). Кроме этого, использование в лечении антидепрессантов в этой группе пациентов, как с депрессией, так и без нее, в значительной степени связано с высокими показателями выживаемости после инсульта (Jorge R.E., 2003).

По данным R.G. Robinson и соавт. (2008), использование эсциталопрама оксалата предотвращает возникновение депрессии у больных, перенесших инсульт. Эсциталопрам является S-энантиомером рацемического циталопрама. Его механизм действия предположительно связан с потенцированием серотонинергической активности в ЦНС в результате торможения нейронального обратного захвата серотонина. Эсциталопрам является более мощным, чем его R-энантиомер, ингибитором обратного захвата серотонина. У него очень низкое или практически отсутствует сродство к другим (адренергическим, дофаминергическим (D1–5), гистаминовым (H1–3), мускариновым (M1–5) и бензодиазепиновым) рецепторам. Фармакокинетика эсциталопрама имеет прямо пропорциональную зависимость от дозы (в диапазоне от 10 до 30 мг в день). Основными ферментами, с которыми связан метаболизм препарата, являются CYP3A4 и CYP 2C19, не было показано ингибирующего действия эсциталопрама на фермент CYP2D6.

В клинических испытаниях у постинсультных больных обычно использовались следующие дозировки эсциталопрама: 10 мг ежедневно утром у пациентов до 65 лет и 5 мг ежедневно утром у пациентов старше 65 лет (Jorge R.E. и соавт., 2010).

В исследовании R.E. Jorge и соавт. (2010) эсциталопрам был назначен 43 пациентам на протяжении 15 месяцев. Анализ полученных результатов выявил, что положительное влияние эсциталопрама на восстановле-

ние когнитивных функций у больных, перенесших инсульт, не зависит от влияния препарата на депрессивную симптоматику, от типа или механизма ишемического инсульта. Препарат хорошо переносился пациентами, частота побочных эффектов не отличалась от таковой в группе плацебо.

Стимуляция аминергической трансмиссии может оказывать полезное действие в процессе выздоровления после инсульта (Goldstein L.B., 2000). Хорошо известно позитивное влияние на когнитивные функции ингибиторов холинэстеразы у пациентов с нейродегенеративными и цереброваскулярными заболеваниями (Black S. и соавт., 2003; Erkinjuntti T. и соавт., 2002; Roman G.C., 2005; Wilkinson D. и соавт., 2003). Н. Kavirajan и соавт. (2007) указывали, что прием СИОЗС может улучшать когнитивные функции у пациентов после инсульта, причем степень этого улучшения для эсциталопрама является большей, чем для ингибиторов холинэстеразы (например, стандартное отклонение силы эффекта ингибиторов холинэстеразы составляло 0,15–0,22 против 0,44–0,74 у эсциталопрама). Также СИОЗС обладают более благоприятным профилем побочных эффектов по сравнению с ингибиторами холинэстеразы. Так, уровни смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимавших донепезил, были значимо выше, чем в группе плацебо (отношение шансов составляло 4,57; 95% ДИ — 1,3–16,1).

Эффективность эсциталопрама в профилактике постинсультной депрессии изучалась в исследовании К. Mikami и соавт. (2011). Было показано, что у пациентов, принимающих эсциталопрам, не только не отмечалось развития депрессии, но и в большей степени улучшались показатели нейропсихологических тестов (отсроченная память, непосредственное запоминание).

Имеющиеся на сегодняшний день доказательные данные свидетельствуют, что применение у постинсультных пациентов антидепрессантов класса СИОЗС, в частности эсциталопрама, предотвращает развитие депрессии, улучшает когнитивные функции и повседневное функционирование, повышает выживаемость после инсульта.

Список литературы

1. Black S., Roman G.C., Geldmacher D.S., Salloway S., Hecker J., Burns A., Perdomo C., Kumar D., Pratt R.; Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multi-center, international, randomized, placebo-controlled clinical trial // *Stroke*. — 2003. — 34(10). — 2323-2330.
2. Chemerinski E., Robinson R.G., Kosier J.T. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of post-stroke depression // *Stroke*. — 2001. — 32(1). — 113-117.
3. Chollet F., Tardy J., Albuher J.-F., Thalamas E., Berard E., Lamy C. et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebocontrolled trial // *Lancet Neurology*. — 2011. — 10. — 123-30.

4. Dam M., Tonin P., De Boni A., Pizzolato G., Casson S., Ermani M., Freo U., Piron L., Battistin L. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy // *Stroke*. — 1996. — 27(7). — 1211-1214.
5. Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S., Bullock R., Lilienfeld S., Damaraju C.V. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial // *Lancet*. — 2002. — 359(9314). — 1283-1290.
6. Goldstein L.B. Effects of amphetamines and small related molecules on recovery after stroke in animals and man // *Neuropharmacology*. — 2000. — 39(5). — 852-859.
7. Hackett M.L., Yang M., Anderson C.S., Horrocks J.A., House A. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke // *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 2*.
8. Jorge R.E., Acion L., Moser D., Adams H.P. Jr., Robinson R.G. Escitalopram and Enhancement of Cognitive Recovery Following Stroke // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2010. — 67(2). — 187-196.
9. Jorge R.E., Robinson R.G., Arndt S., Starkstein S. Mortality and post-stroke depression: a placebo controlled trial of antidepressants // *Am. J. Psychiatry*. — 2003. — 160(10). — 1823-1829.
10. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet Neurol*. — 2007. — 6(9). — 782-792.
11. Kimura M., Robinson R.G., Kosier T. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression // *Stroke*. — 2000. — 31(7). — 1482-1486.
12. Lang U.E., Jockers-Scherubl M.C., Hellweg R. State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations // *Journal of Neural Transmission*. — 2004. — 111. — 387-411.
13. Lim C.-M., Kim W.-W., Park J.-Y., Kim C., Yoon S.H., Lee J.-K. Fluoxetine affords robust neuroprotection in the postischemic brain via its anti-inflammatory effect // *Journal of Neuroscience Research*. — 2009. — 87. — 1037-45.
14. Mikami K., Jorge R.E., Moser D.J., Arndt S., Jang M., Solodkin A., Small S.L., Fonzetti P., Hegel M.T., Robinson R.G. Increased frequency of first episode poststroke depression following discontinuation of escitalopram // *Stroke*. — 2011 November. — 42(11). — 3281-3283.
15. Ming G.L., Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system // *Annual Review of Neuroscience*. — 2005. — 28. — 223-50.
16. Murata Y., Kimura M., Robinson R.G. Does cognitive impairment cause poststroke depression? // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. — 2000. — 8(4). — 310-317.
17. Reding M.J., Orto L.A., Winter S.W., Fortuna I.M., Di Ponte P., McDowell F.H. Antidepressant therapy after stroke: a double-blind trial // *Arch. Neurol*. — 1986. — 43(8). — 763-765.
18. Robinson R.G., Jorge R.E., Moser D.J., Acion L., Solodkin A., Small S.L., Fonzetti P., Hegel M., Arndt S. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2008. — 299(20). — 2391-2400.
19. Roman G.C., Wilkinson D.G., Doody R.S., Black S.E., Saloway S.P., Schindler R.J. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. — 2005. — 20(6). — 338-344.
20. Schmidt H.D., Duman R.S. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behaviour // *Behavioural. Pharmacology*. — 2007. — 18. — 391-418.
21. Shin T.K., Kang M.S., Lee H.Y., Seo M.S., Kim S.G., Kim C.D. et al. Fluoxetine and sertraline attenuate postischemic brain injury in mice // *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. — 2009. — 13. — 257-63.
22. Taupin P. Adult neurogenesis and neuroplasticity // *Restorative Neurology and Neuroscience*. — 2006. — 24. — 9-15.
23. Wilkinson D., Doody R., Helme R., Taubman K., Mintzer J., Kertesz A., Pratt R.D.; Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebocontrolled study // *Neurology*. — 2003. — 61(4). — 479-486.
24. Wiltout C., Lang B., Yan Y., Dempsey R.J., Vemuganti R. Repairing brain after stroke: a review on post-ischaemic neurogenesis // *Neurochemistry International*. — 2007. — 50. — 1028-41.
25. Yi Z.M., Liu F., Zhai S.D. Fluoxetine for the prophylaxis of post-stroke depression in patients with stroke: a metaanalysis // *International Journal of Clinical Practice*. — 2010. — 64. — 1310-7.

Получено 26.10.12 □

Костюченко С.І.

Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, м. Київ

ВИКОРИСТАННЯ ЕСЦИТАЛОПРАМУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Резюме. Стаття присвячена питанням терапії одного з найчастіших ускладнень інсульту — післяінсультній депресії. Показано, що використання в післяінсультних пацієнтів антидепресантів класу СІОЗС, зокрема есциталопраму, запобігає розвитку депресії, покращує когнітивні функції й щоденне функціонування, підвищує виживаність після інсульту.

Ключові слова: інсульт, депресія, есциталопрам.

Kostychenko S.I.

National Medical Academy of Postgraduate Education
named after P.L. Shupyik, Kyiv, Ukraine

USE OF ESCITALOPRAM IN PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE

Summary. The article deals with treatment of one of the frequent complications of stroke — post-stroke depression. It is shown that the use of SSRI antidepressants, particularly Escitalopram, in post-stroke patients prevents the development of depression, improves cognitive function and daily functioning, increases survivability after stroke.

Key words: stroke, depression, Escitalopram.