дрических расстройствах непсихотического уровня. Неврол нейропсихиатр психосом 2012;1:67–71.

4. Зенцова Н.И., Сирота Н.А. Модель исследования когнитивных факторов психосоциальной адаптации. Вopr наркол 2008;1:61–7.

5. Агибалова Т.В., Поплевченков К.Н. Нарушения когнитивных функций у больных опиоидной наркоманией. Журн неврол и психиатр 2012;112(5): 24–8.

6. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011;272 с.

7. Артемьев Д.В., Захаров В.В., Левин О.В. и др. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте.

Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Servier, 2005;48 с.

8. Лурия А.Р. Язык и сознание. М.: Изд-во Моск ун-та, 1979;320 с.

9. Wade D.T. Measurement in neurological

rehabilitation. Oxford: University Press, 1992;374 p.

10. Lovestone S.S. Gauthier. Management of dementia. London: Martin Dunitz 2001;68 p.

11. Dubois B., Stachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. Neurology 2000;55(5):1621–6.

12. Van Holst R.J., Schiet T. Drug-related decrease in neuropsychological functions. Curr Drug Abuse Rev 2011;1:42–56.

13. Mitrovic S.M., Vuckovic N., Diskov A. et al. The impact of heroin on visual memory. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011;15(5):524–31.

14. Pluck G., Lee K.H., Rele R. Premorbid and current neuropsychological function in opiate abusers receiving treatment. Drug Alcohol Depend 2012;124(1–2):181–4.

15. Чухловина М.Л. Деменция. Диагностика и лечение. СПб.: Питер, 2010;272 с.

16. Spiga S., Lintas A., Diana M. Addiction and cognitive functions. Ann NY Acad Sci

2008;1139:299–306.

17. Kaschel R. Specific memory effects of ginkgo biloba extract EGb 761 in middle-aged healthy volunteers. Phytomedicine 2011;18(14):1202–7.

18. Ihl R., Tribanek M., Bachinskaya N. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimers disease and vascular dementia: results from a randomized controlled trial. Pharmacopsychiatry 2012;45(2):41–6.

19. Jahanshahi M., Nikmahzar E., Yadollahi N. et al. Protective effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on astrocytes of rat hippocampus after exposure with scopolamine. Anat cell Biol 2012;45(2):92–6.

20. Kehr J., Yoshitake S., Ijiri S. et al. Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex. Int Psychogeriatr 2012;24(Suppl1):25–34.

Д.Р. Хасанова^{1,2}, Ю.В. Житкова¹, А.А. Сафиуллина¹

¹Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, ²кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Россздрава

Эффективность вальдоксана в профилактике и лечении постинсультной депрессии

Представлен анализ эффективности вальдоксана (агомелатин) в профилактике и лечении постинсультной депрессии. В исследование включено 49 пациентов (21 мужчина и 28 женщин, средний возраст — $61 \pm 5,5$ года) в остром периоде ишемического инсульта в различных сосудистых бассейнах (основная группа). Группу контроля составили 50 пациентов (24 мужчины и 26 женщин, средний возраст — $64 \pm 4,8$ года), сопоставимых с пациентами основной группы и не получавших вальдоксан. Длительность наблюдения — 6 мес. На фоне лечения вальдоксаном отмечена лучшая динамика восстановления с более быстрым регрессом неврологических нарушений у пациентов с инсультом средней тяжести по сравнению с группой контроля (по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США). Применение вальдоксана предупреждает развитие депрессии, нарушений сна, болевых синдромов и когнитивных расстройств в остром и раннем восстановительном периоде инсульта.

Ключевые слова: инсульт, постинсультная депрессия, вальдоксан, когнитивные расстройства.

Контакты: Дина Рустемовна Хасанова dhasanova@mail.ru

Efficacy of valdoxan in the prevention and treatment of post-stroke depression

D.R. Khasanova^{1,2}, Yu.V. Zhitkova¹, A.A. Safiullina¹

¹Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, ²Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kazan State Medical University

The efficacy of valdoxan (agomelatine) used to prevent and treat post-stroke depression was analyzed. The study enrolled 49 patients (21 men and 28 women; mean age 61 ± 5.5 years) in the acute period of ischemic stroke in different vascular basins (a study group). A control group included 50 patients (24 men and 26 women; mean age 64 ± 4.8 years) who were comparable with the study group of patients and who did not receive valdoxan. The duration of a follow-up was 6 months. During valdoxan therapy, there were better changes in recovery with a rapid regression of neurological disorders in patients with moderate stroke as compared with the control group (according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)). The administration of valdoxan prevents depression, sleep disorders, pain syndromes, and cognitive impairments in the acute and early rehabilitation period of stroke.

Key words: stroke, post-stroke depression, valdoxan, cognitive impairments.

Contact: Dina Rustemovna Khasanova dhasanova@mail.ru

Постинсультная депрессия (ПД) — один из частых и наиболее тягостных для пациента постинсультных синдромов, ассоциирующийся с худшим функциональным исходом, более серьезными проблемами в повседневной жизни, более тяжелыми когнитивными нарушениями, повышенной смертностью по сравнению с пациентами, перенесшими инсульт без депрессии [1]. Лечение ПД основано на тех же принципах, что и лечение первичного депрессивного расстройства [2]. Основное направление лечения ПД — фармакотерапия антидепрессантами, выбор которых базируется на данных об их эффективности, безопасности и переносимости, а также взаимодействии с другими лекарствами, назначенными для лечения основного заболевания [3]. На сегодняшний день препаратами выбора для лечения ПД считаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина (СИОЗСН) как наиболее соответствующие предъявляемым требованиям к «идеальному» антидепрессанту.

Однако, учитывая распространенность и исходы ПД, большой интерес представляет также ее профилактика. Данные проведенных ранее исследований профилактики ПД с использованием антидепрессантов противоречивы. R.G. Robinson и соавт. [4] показали эффективность при ПД как эсциталопрама, так и психотерапии по сравнению с плацебо. В то же время в исследовании сертралина, также относящегося к группе СИОЗС, установлено, что лечение этим препаратом в течение 24 нед в дозе 50 мг 1 раз в сутки, начатое через 2 нед после развития инсульта, не является эффективным для предотвращения возникновения депрессии в последующие 6 мес [5]. Неоднозначность полученных данных, вероятно, связана с неоднородностью исследованных групп пациентов и предполагает возможное участие в развитии ПД дополнительных факторов, таких как локализация и размер очага инсульта, связь с пораженным сосудистым бассейном, тяжесть неврологического дефицита, а также индуцированное стрессом или ишемией повреждение гематоэнцефалического барьера [6]. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения эффективности антидепрессантов различных фармакологических групп для профилактики и лечения ПД.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности вальдоксана (агомелатин) для профилактики и лечения ПД.

Пациенты и методы. В исследование включено 49 пациентов (21 мужчина и 28 женщин, средний возраст — $61 \pm 5,5$ года) в остром периоде ишемического инсульта в различных сосудистых бассейнах (основная группа). Критерием исключения было наличие депрессии, другой аффективной симптоматики и нарушения сна до инсульта и на этапе скрининга. В исследование не включали пациентов с деменцией, грубыми речевыми нарушениями, затрудняющими объективную оценку аффективного и когнитивного статуса, грубым нарушением глотания (способности проглатывать целиком препараты для перорального применения), грубым неврологическим дефицитом >15 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Исключалось применение других психотропных препаратов, снотворных, антиконвульсантов, анальгетиков или препаратов, влияющих на серотонинергические, дофаминергические и норадреналинергические системы.

Пациенты начинали прием вальдоксана на 6–10-й день инсульта с дозы 25 мг/сут с повышением дозы до 50 мг/сут при хорошей переносимости, начиная со 2-й недели терапии.

Группу контроля составили 50 пациентов (24 мужчины и 26 женщин, средний возраст — $64 \pm 4,8$ года), сопоставимых с пациентами основной группы и не получавших вальдоксан.

Длительность наблюдения составила 6 мес. Оценку аффективной, болевой симптоматики, качества сна, когнитивных функций, астении и тяжести неврологического дефицита проводили у всех пациентов во время скринингового визита, а также на 2, 5, 9, 13, 19-й и 26-й неделе после включения в исследование. При каждом визите регистрировали нежелательные явления, а у пациентов, принимающих вальдоксан, проводили переоценку принимаемой дозы препарата.

Все пациенты основной и контрольной групп получали стандартную раннюю реабилитацию и лечение, направленные на профилактику повторного инсульта.

Характер инсульта, локализация и размеры очага, а также состояние виллизиева круга определяли с помощью рентгеновской компьютерной (РКТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии с применением различных режимов (T_1 , T_2 , FLAIR, DWI, angio/3D TOF). Тяжесть очагового неврологического дефицита и степень функционирования пациента оценивали по шкалам NIHSS, Бартел, Ревермид и модифицированной шкале Ренкина. Для выявления аффективной симптоматики использовали следующие шкалы: Гамильтона (HAM-D-21), Бека (Beck) и нейропсихологический опросник (NPI), позволяющий оценить отдельные психопатологические симптомы. Когнитивные функции оценивали с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Мока-тест); болевые синдромы — по опроснику Bief Pain Inventory (BPI), учитывали среднюю интенсивность боли в течение 24 ч.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ Statistika 6.0 с использованием метода парного сравнения групп пациентов. При нормальном распределении для сравнительного анализа между группами использовали критерии Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибки средних. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медианы 1-й и 3-й процентиля. Для сравнения групп применяли критерии Манна — Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. У 18 (37%) пациентов, принимавших вальдоксан, инсульт локализовался в левом полушарии, у 16 (33%) — в правом полушарии и у 15 (30%) — в вертебробазилярном бассейне (ВББ). В контрольной группе инсульт локализовался в левом полушарии у 21 (42%), в правом полушарии у 18 (36%) и в ВББ у 11 (22%). В группе пациентов, леченных вальдоксаном, при поражении левого полушария в 33% случаев наблюдались инсульты в бассейне передней мозговой артерии (ПМА), в 45% — в бассейне средней мозговой артерии (СМА) и в 22% — в бассейне задней мозговой артерии (ЗМА); при поражении правого полушария 31% приходилось на инсульты в бассейне ПМА, 50% — в бассейне СМА и 19% — в бассейне ЗМА. В группе контроля при поражении левого полушария наблюдалось 33% инсультов в бассейне ПМА, 43% в бассейне СМА и 24% в бассейне ЗМА, при поражении правого полушария 33% составили инсульты в бассейне ПМА, 45% — в бассейне СМА и 22% — в бассейне ЗМА.

Рис. 1. Динамика депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона. Здесь и на рис. 2, 3, 5–10: ГК – группа контроля; В – пациенты, принимающие вальдоксан; ПИ – полушарный инсульт; ИВББ – инсульт в вертебробазилярной системе; ЛПИ – левополушарный инсульт; ППИ – правополушарный инсульт. * – $p < 0,02$ при сравнении с В; # – $p < 0,01$ при сравнении с ППИ; † – $p < 0,05$ при сравнении с ИВББ

Рис. 2. Динамика депрессивной симптоматики по опроснику Бека. * – $p < 0,01$ при сравнении с В; # – $p < 0,03$ при сравнении с ИВББ; † – $p < 0,04$ при сравнении с ППИ

Рис. 3. Динамика депрессивной симптоматики по NPI. * – $p < 0,02$ при сравнении групп

По данным динамического наблюдения, депрессивная симптоматика достоверно чаще развивалась в группе контроля с преимущественной манифестацией в конце ост-

рого – начале раннего восстановительного периода (рис. 1–3). При этом значимо чаще депрессия возникала у пациентов с полушарными инсультами по сравнению с пациен-

Рис. 4. Динамика депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона у пациентов с очагом в передних и задних отделах левого полушария. ПЛП – пациенты с очагом в передних отделах левого полушария; ЗЛП – пациенты с очагом в задних отделах левого полушария.

* – $p < 0,05$ при сравнении групп

Рис. 5. Динамика тревоги по NPI.

* – $p < 0,05$ при сравнении групп

Рис. 6. Динамика апатии по NPI у пациентов группы контроля и пациентов, принимающих вальдоксан, с полушарным инсультом и инсультом в ВББ.

* – $p < 0,05$ при сравнении с В;

– $p < 0,05$ при сравнении с ИВББ

тами с инсультами в ВББ, а также с очагом в левом полушарии по сравнению с пациентами с очагом в правом полушарии, особенно в передних отделах левого полушария, что подтверждает широко распространенную в настоящее время «теорию левой лобной доли» (см. рис. 1, 2 и 4). Тревога

также достоверно чаще наблюдалась в группе контроля и развивалась к 5-й неделе наблюдения (рис. 5).

Учитывая данные литературы о том, что депрессия и апатия имеют разную нейроанатомическую природу [7], эти два психопатологических феномена оценивали отдельно.

Рис. 7. Динамика апатии по NPI у пациентов с инсультом в различных полушариях и кортикальным и субкортикальным очагом. Здесь и на рис. 9: КИ – кортикальный инсульт; СКИ – субкортикальный инсульт.
* – $p < 0,05$ при сравнении с ЛПИ;
– $p < 0,05$ при сравнении с КИ

Рис. 8. Динамика когнитивных функций по данным Мока-теста у пациентов группы контроля и пациентов, принимающих вальдоксан, с полушарным инсультом и инсультом в ВББ.
* – $p < 0,05$ при сравнении с ГК;
– $p < 0,05$ при сравнении с ПИ

Рис. 9. Динамика когнитивных функций по данным Мока-теста у пациентов с инсультом в различных полушариях и кортикальным и субкортикальным очагом

При этом апатия, как и депрессия, чаще наблюдалась у пациентов, не принимавших вальдоксан, и у пациентов с инсультом в каротидном бассейне по сравнению с пациентами с инсультом в ВББ (рис. 6), в отличие от депрессии апатия чаще развивалась при локализации очага в правом полушарии по сравнению с левым, особенно при субкортикальной

локализации поражения (рис. 7). Те же тенденции наблюдались в отношении когнитивных нарушений (рис. 8, 9). Полученные данные, вероятно, свидетельствуют о развитии органической апатии на фоне прогрессирования когнитивных нарушений в результате вовлечения стратегических в отношении когнитивных функций зон.

Рис. 10. Динамика средней интенсивности боли в течение суток по ВРІ.

* — $p < 0,05$ при сравнении групп

Динамика баллов по NIHSS по сравнению с исходным уровнем у пациентов с инсультом средней тяжести

Группа пациентов	2-я	5-я	9-я	13-я	19-я	26-я
В	1,5±0,5*	2,4±0,3*	2,5±0,2	2,5±0,1	2,6±0,3	2,6±0,4
ГК	0,3±0,1	0,8±0,1	1,5±0,5	1,7±0,4	1,7±0,5	1,7±0,4

Примечание. В — пациенты, принимающие вальдоксан; ГК — группа контроля. * — $p < 0,05$ при сравнении групп во время данного визита.

Динамическая оценка качества сна по шкале Гамильтона показала прямую корреляцию с депрессивной симптоматикой при большей частоте нарушений сна в группе контроля ($r=0,34$, $p=0,029$). Болевая симптоматика также преобладала в группе контроля и включала в себя в основном синдром «болевого плеча», связанный с первичными артропатиями, и у 1 пациента нейропатический таламический болевой синдром ($p=0,02$ при сравнении группы пациентов, принимавших вальдоксан, и группы контроля). При этом развивающиеся на фоне лечения вальдоксаном болевые синдромы были менее интенсивными и быстрее нивелировались (рис. 10).

По тяжести неврологического дефицита исходно все пациенты были поделены на 2 группы: пациенты с легким инсультом (до 7 баллов включительно по NIHSS) и пациенты с инсультом средней тяжести (от 8 до 15 баллов по NIHSS). В группе лечения вальдоксаном до начала исследования легкий инсульт наблюдался в 40% случаев, средней тяжести — в 60%, в группе контроля инсульты легкие и средней тяжести встречались одинаково часто.

На фоне лечения вальдоксаном отмечена лучшая динамика восстановления с более быстрым регрессом неврологических нарушений по NIHSS (см. таблицу) у пациентов с инсультом средней тяжести по сравнению с группой контроля.

Проведен анализ развития депрессии, апатии, когнитивных нарушений в зависимости от размеров очага инсульта. По нашим данным, аффективные и когнитивные нарушения одинаково часто развивались как при небольших лакунарных инфарктах, так и при очагах большого размера ($p > 0,05$).

У 2 пациентов, принимавших вальдоксан, наблюдалась выраженная дневная сонливость, которая прошла после уменьшения дозы препарата до 25 мг/сут на 5-й неделе лечения.

Таким образом, применение вальдоксана предупреждает развитие депрессии, нарушений сна, болевых синдромов и когнитивных расстройств в остром и раннем восстановительном периоде инсульта. Вальдоксан имеет благоприятный профиль переносимости, что позволяет назначать его пациентам пожилого возраста. Развитие аффективных и когнитивных нарушений после инсульта в большей степени связано с поражением больших полушарий, чем стволовых структур. При этом развитие депрессии у правшей преимущественно связано с локализацией поражения в передних отделах левого полушария, а апатии и когнитивных нарушений — с локализацией очага инсульта в субкортикальных отделах правого полушария.

ЛИТЕРАТУРА

1. Starkstein S.E, Mizrahi R., Power B.D. Antidepressant therapy in post-stroke depression. Expert Opin Pharmacother 2008;9(8):1291–8.
2. Каннер А.М. Депрессия при неврологических заболеваниях. М.: Литтерра, 2007;159.

3. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. М., 2008;150.
4. Robinson R.G., Jorge R.E., Moser D.J. et al.

- Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;28;299(20):2391–400.
5. Almeida O.P., Waterrus A., Hankey G.J. Preventing depression after stroke: Results from

a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67(7):1104–9.

6. De Klerk O.L., Bosker J.F., Willemsen A.T.M. et al. Chronic stress and antidepressant treat-

ment have opposite effects on P-glycoprotein at the blood-brain barrier: an experimental PET study. *J Psychopharmacol* 2010;24:1237–42.

7. Hama S., Yamashita H., Yamawaki S. et al.

Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics* 2011;11:68–76.

В.Э. Медведев

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПК МР

ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Профилактика и терапия психопатологических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

При психопатологических расстройствах у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) используют применяемые в психиатрии методы психофармакотерапии и психотерапии. Представлен опыт психофармакотерапии в комбинации с психотерапией и без нее у 121 пациента с ССЗ (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца). Положительный эффект психофармакотерапии отмечен в 68,2% случаев, а при сочетании психофармакотерапии с психотерапией — в 75,6%. Приведены данные об эффективности и переносимости ряда психотропных средств. Показано, что прием психотропных средств и психотерапия приводят к уменьшению частоты обострений ССЗ и числа обращений к кардиологу. Обсуждается оптимизация психофармакотерапии и психотерапии у пациентов с ССЗ.

Ключевые слова: профилактика, лечение, психопатологические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев melkorcard@mail.ru

Prevention and therapy of psychopathological disorders in patients with cardiovascular diseases

V.E. Medvedev

Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty for Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Psychopathological disorders in patients with cardiovascular diseases (CVD) are treated with the methods of psychopharmacotherapy and psychotherapy used in psychiatry. The paper describes the experience in using psychopharmacotherapy in combination with and without psychotherapy in 121 patients with CVD (arterial hypertension, atrial fibrillation, coronary heart disease). The positive effect of psychopharmacotherapy is noted in 68.2% of cases and that of the latter in combination with psychotherapy is in 75.6%. There is evidence for the efficacy and tolerability of a number of psychotropic drugs. The administration of psychotropic drugs and psychotherapy are shown to result in a reduction in the incidence of exacerbations of CVD and in the number of visits to a cardiologist. Optimization of psychopharmacotherapy and psychotherapy in patients with CVD is discussed.

Key words: prevention, treatment, psychopathological disorders, cardiovascular diseases.

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev melkorcard@mail.ru

В последние десятилетия в ряде публикаций приводятся свидетельства положительного влияния на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) своевременного начатого лечения сопутствующих психопатологических расстройств [1–8]. При этом используются все группы психотропных препаратов и различные методы психотерапии.

Применяют психотропные препараты, в наибольшей мере соответствующие таким требованиям, как минимальная выраженность нежелательных нейротропных и соматотропных эффектов, поведенческой токсичности, низкая вероятность нежелательных взаимодействий с кардиологическими препаратами, простота использования (возможность назначения фиксированной дозы или минимальная потребность в ее титрации) [9, 10].

Другая неотъемлемая часть современного лечения и профилактики ССЗ — психотерапевтическое воздействие

[6, 11–13], которое включает элементы поддерживающей психотерапии, направленной на редукцию чувства страха, отчаяния и беспомощности, коррекцию катастрофического образа болезни путем подключения элементов рационально-разъяснительной психотерапии (убеждение пациента в гипертрофированности его опасений) [8, 14]. Важнейший этап психотерапевтического процесса — формирование более адекватной позиции пациента по отношению к заболеванию посредством проведения когнитивно-поведенческой психотерапии, ориентированной на выработку у него позиции соучастия в процессе лечения, самостоятельных действий в плане ограничения нагрузки, приема лекарств, диеты и т. д. [13, 15–18].

По данным литературы [12, 14, 17, 19], для профилактики психогенной провокации обострений ССЗ особое значение имеет распознавание индивидуальной восприимчивости к тем или иным стрессовым воздействиям, в первую