



XXI

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС
«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

**ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ
ПОСТИНСУЛЬТНОЙ
ДЕПРЕССИИ**

**Н.Г. Катаева, профессор кафедры
неврологии и нейрохирургии
СибГМУ г. Томск**





Актуальность проблемы

В 2004 году ВОЗ инсульт признан глобальной эпидемией, угрожая жизни и здоровью населения всего мира

По расчетам специалистов Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, в России ежегодно регистрируется около 450-600 тыс первичных и 100 тыс повторных инсультов

Е.И. Гусев с соавт., 2003

- **Заболеваемость инсультом в Сибири - одна из самых высоких в мире**
- **По прогнозам экспертов ВОЗ к 2015 году число умерших вследствие инсульта возрастет до 6,3-6,5 млн, а к 2030 году до 7,8 млн**

Bonita R., 2007

Последствия инсульта

- **Двигательные расстройства наблюдались у 81,2 %-88% пациентов**
Регистр инсульта НИИ неврологии РАМН; Folkes M.A.et.al.,1988
- **Частота постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) через 6-12 месяцев после инсульта варьирует от 15-60%**
В 1 из 10 случаев инсульт развивается на фоне имеющейся **деменции**
У каждого 10 – го больного деменция развивается после первого инсульта
При повторных инсультах деменция развивается у каждого 3-го больного, является фактором повышенного риска смерти
- **Тревожно – депрессивные расстройства – более 50% пациентов с инсультом,**
В течение 1 месяца после инсульта увеличивают риск смерти в 2 раза
- **Высока «цена» инсульта:**
с 2005 по 2015 гг. потеря ВВП составит > 8 трлн. рублей (ВОЗ)

Гусев Е.И., Гехт А.Б., 2000; Czeh et al., 2001; Виленский В.С., 2004;
Иванова Г.Е., Поляев Б.А., Герасименко М.Ю.,
Епифанов В.А., Скворцова В.И., 2007

Последствия инсульта

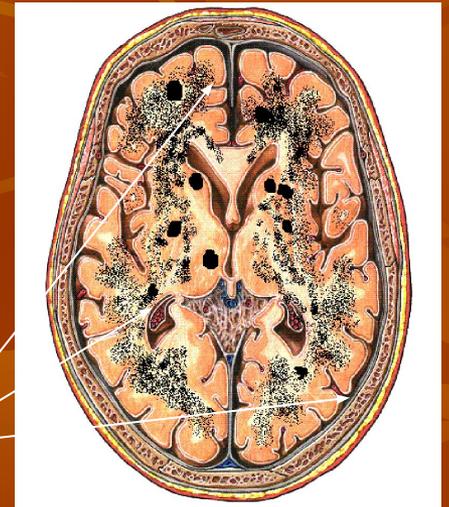
- Последствия инсульта занимают **1** место среди причин первичной инвалидности
- Около **80%** больных становятся инвалидами
- **55%** - не удовлетворены качеством жизни
- Менее **15%** выживших могут вернуться к своей работе



Депрессия и сосудистые заболевания головного мозга

- Постинсультная депрессия (ПД)
- Сосудистая депрессия развивается на фоне хронической ишемии мозга

Депрессия отрицательно влияет на прогноз ЦВЗ



Последствия постинсультной депрессии (ПД)

- Психоэмоциональные нарушения наносят ущерб **физическому и социальному статусу** пациентов, обуславливают **суицидальное поведение**
- Коморбидная депрессия **затрудняет оценку неврологического статуса** больного в клинике, **замедляет редукцию** неврологических нарушений, является важным предиктором **плохого восстановления повседневной активности**
- На фоне ПД **ухудшается течение соматических заболеваний** (ИБС, АГ, СД, кардиальные аритмии)
- Пациенты с ЦВП и депрессией в **4,2 раза чаще имеют инвалидность**
- **Смертность** пациентов с постинсультной депрессией в течение года после инсульта на **50 % выше**, чем больных без депрессии и в **3 раза** повышает риск смерти в первые 10 лет после инсульта
- **Инсульт остается основной причиной долговременной физической, когнитивной, эмоциональной, социальной и трудовой инвалидности**



Постинсультные депрессии

- *Только 1/3 больных с постинсультной депрессией получает адекватную терапию*
- **Причина:** представление о сложности механизмов действия а/д, опасения побочных эффектов, невысокий уровень комплайенса пациентов с депрессией
- *Лечение депрессии способно предотвратить 11% инсультов*

Постинсультные депрессии

- Многие практикующие врачи ошибочно рассматривают депрессию у пациентов с ЦВП как **реакцию** на наличие хронического заболевания
- Исследование проблемы постинсультной депрессии является чрезвычайно важным для **решения вопросов диагностики ПД, выбора оптимальных методов терапии** в зависимости от клинических проявлений ПД и возможности проведения **профилактического лечения**

Причины постинсультной депрессии

Органические:

- Утрата содержания нейротрофического фактора мозга (BDNF), фактора роста нервов (NGF)
- Разрушение корково-подкорковых связей
- Повышение продукции провоспалительных цитокинов

Локализация нейронов, продуцирующих нейротрансмиттеры

- Серотонин - ядра шва продолговатого мозга
- Норадренергические нейроны - область голубого пятна
- Дофамин-продуцирующие клетки черной субстанции и мезолимбическая область

Доказательства роли дефицита серотонина при депрессии

- При посмертном исследовании целого **мозга**, гипоталамуса и миндалевидного тела у **нелеченных** больных депрессией выявлено **значительное снижение концентрации серотонина** по сравнению с контрольной группой
- Концентрация в СМЖ серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты снижена примерно у 40% больных депрессией
- Больные с низким уровнем 5-гидроксииндолуксусной кислоты в СМЖ **чаще совершают попытки самоубийства**;
для них более характерно **агрессивное и импульсивное поведение**
- У части больных депрессией снижена **сывороточная концентрация триптофана**
- Наблюдались **рецидивы** депрессии при **снижении** содержания в пище триптофана и **повышении** содержания нейтральных аминокислот;
добавление триптофана вызывало у таких больных **улучшение**

Причины постинсультной депрессии

- Изменения эндокринной системы, связанные с реакцией на стресс: повышение выработки АКТГ в гипофизе и активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, симпатoadреналовая гиперактивность и стимуляция ренин-ангиотензиновой оси

Е.И. Гусев, А. Н. Боголепова, 2010

Взаимосвязь ЦВП и депрессии

- Изучение ПД представляет собой теоретический интерес как **модель взаимосвязи между ЦВП и депрессивным расстройством**, как в аспекте влияния поражения определенных зон мозга на развитие депрессии (концепция «сосудистой» депрессии), так и в аспекте влияния депрессии на течение сосудистого процесса

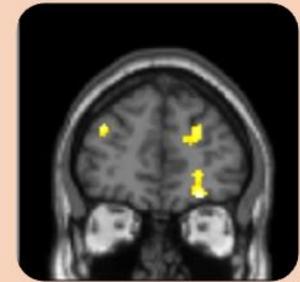
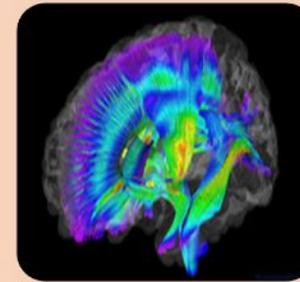
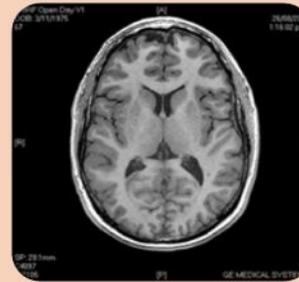
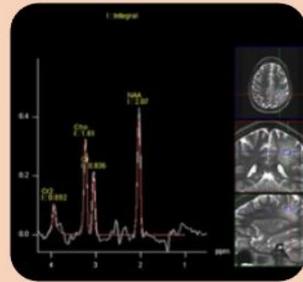
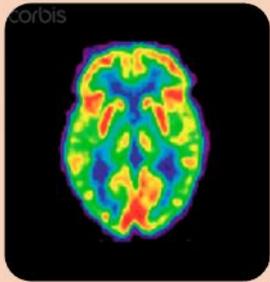
Alexopoulos G., Meyers B., 1997; Krishnan K., Hays J., Blazer D., 1997

Концепция «сосудистой депрессии»

- Биологическим субстратом **васкулярной депрессии** является повреждение мелких сосудов с последующей редукцией перфузии фронтальных и субкортикальных **регионов мозга, регулирующих настроение**
- **Подтверждение гипотезы:** результаты посмертного гистологического изучения орбитофронтальной коры у пациентов пожилого возраста с БДР : наблюдалось существенное *снижение плотности пирамидных нейронов V и III слоев* по сравнению с контрольной группой
- Эти нейроны являются источником префронтостриарных и префронтотамигдаларных проекций, входящих в кортикально-субкортикальные круги регуляции аффективных процессов
- **Изменения, возникающие при мозговом инсульте и униполярной депрессии, являются очень схожими и могут потенцировать друг друга**

Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J., Dubey P. et al. , 2005;
Camus V., et al., 2004; Seki T., Awata S., Koizumi Y. et al. 2006;
Chen C.S., Chen C.C., Kuo Y.T. et al. 2006; Holley C., Murrell S.A., Mast B.T., 2006;
Е.И. Гусев, А. Н. Боголепова, 2010

Методы нейровизуализации



ПЭТ

3D образ функциональных процессов в теле, полученный с помощью радионуклидов

МР спектроскопия

Измерение концентраций различных метаболитов в нейронах и нейротрансмиттеров

Структурная МРТ

Оценка физической структуры головного мозга

ДТТ

(диффузионная тензорная томография)

Оценка связей между регионами головного мозга

Функциональная МРТ

Измерение активности головного мозга на основании соответствующих изменений в кровотоке

Взаимосвязь депрессии и ЦВП

- Исследование церебральной перфузии с помощью **ОЭКТ** выявило **редукцию кровотока в левой лобной доле, метаболизма глюкозы в лимбических и кортикальных структурах** головного мозга у пожилых пациентов со **значительным депрессивным расстройством**
- Кровоток нормализовался после исчезновения симптомов депрессии
- При помощи **SPECT** (Staley et al, 1998) выявлено **снижение уровня серотонина** в среднем мозге у пациентов с тяжелой депрессией после инсульта
- Влияние депрессии на сосудистую патологию реализуется и через **изменения агрегационных свойств тромбоцитов**

Взаимосвязь депрессии и инсульта

- Депрессия может усиливать процессы некроза и апоптоза в центральной нервной системе
- Связанное с депрессией повышение уровня ГК приводит к глутаматной эксайтотоксичности, нарушению кальциевого гомеостаза, ингибции транспорта глюкозы и повышению свободных радикалов
- Активируя некротический и апоптотический каскады, снижает экспрессию трофических факторов в мозге



**ГЛУТАМАТ –
нейромедиатор
возбуждения**

**Нарушение
нейропластичности
связывают с
избытком глутамата в
головном мозге**

Патогенез депрессии

- Депрессия сопровождается микро- и макроскопическими изменениями в определенных структурах головного мозга: гиппокамп, миндалина и фронтальная кора
- Депрессия приводит к изменению нейропластичности, что служит основой для хронизации процесса и развития когнитивного дефицита

Префронтальная кора



Миндалевидное тело

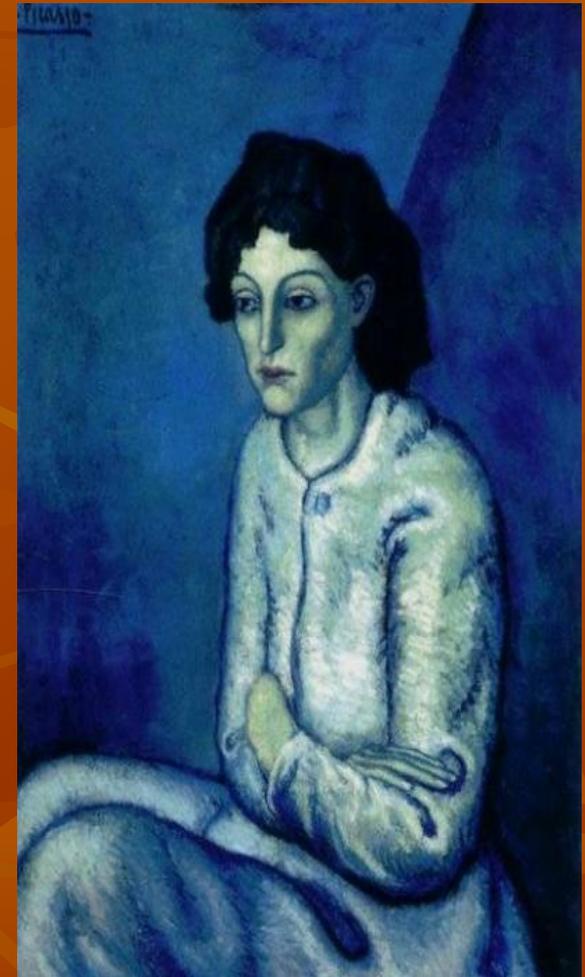
Гиппокамп

Патогенез депрессии

- Депрессия может исходить из 2 структурных образований:
- **Ствол мозга/гипоталамус/экстрапирамидный каскад**
- Депрессия как расстройство «страсти»
- Ангедония и недостаток энергии
- **Гиппокамп/амигдала**
- Депрессия как расстройство «отношений»
- **Негативные ожидания и безнадежность**

Влияние депрессии на ЦВП

- Депрессия серьезно ухудшает прогноз ЦВЗ
- Участвуют 2 глобальных механизма:
 - Первый – поведенческий, снижен уровень комплайентности пациентов
 - Второй механизм реализуется при участии биологических, патофизиологических факторов, связанных с депрессией



«Женщина со скрещенными руками»
П. Пикассо

Депрессия и сосудистые заболевания ГОЛОВНОГО МОЗГА



Программа «Систолическая гипертензия у пожилых», которая охватила 4367 пациентов старше 60 лет на протяжении 4,5 лет, показала, что наличие симптомов депрессии повышает риск как инсульта, так и смерти от него на 20 и 30% соответственно

Wassertheil-Smoller S., Applegate W.B.,
Berge K, 1996

Взаимосвязь депрессии и инсульта

У пациентов, страдающих депрессией

- относительный риск (ОР) развития инсульта составляет 1,45
- ОР развития фатального инсульта –1,55 (Jonathan W. Strong Tie Links, 2011)
- Метаанализ 28 проспективных исследований (317 540 участников, сроки наблюдения - от 2 до 29 лет - произошло 8478 инсультов)



Патогенез депрессии

Изменения функциональной асимметрии мозга при депрессии

- преимущественно снижение функциональной активности префронтальной области левого полушария
- повышение активности префронтальной области со снижением теменно-височных областей правого полушария

Otto et al., 1987, Carter et al., 1996; Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. 1988, Егоров А.Ю., Иванов О.В., Николаенко Н.Н., 1999; Сорокина Н. Д. и соавт., 2005

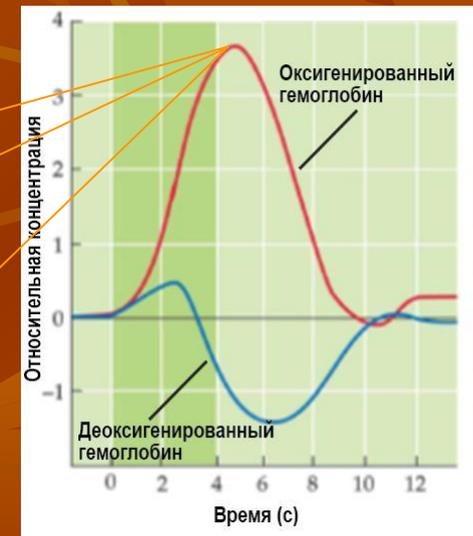
Как работает фМРТ

Активность
головного
мозга



Снижение
уровня
кислорода в
активированных
областях
головного мозга

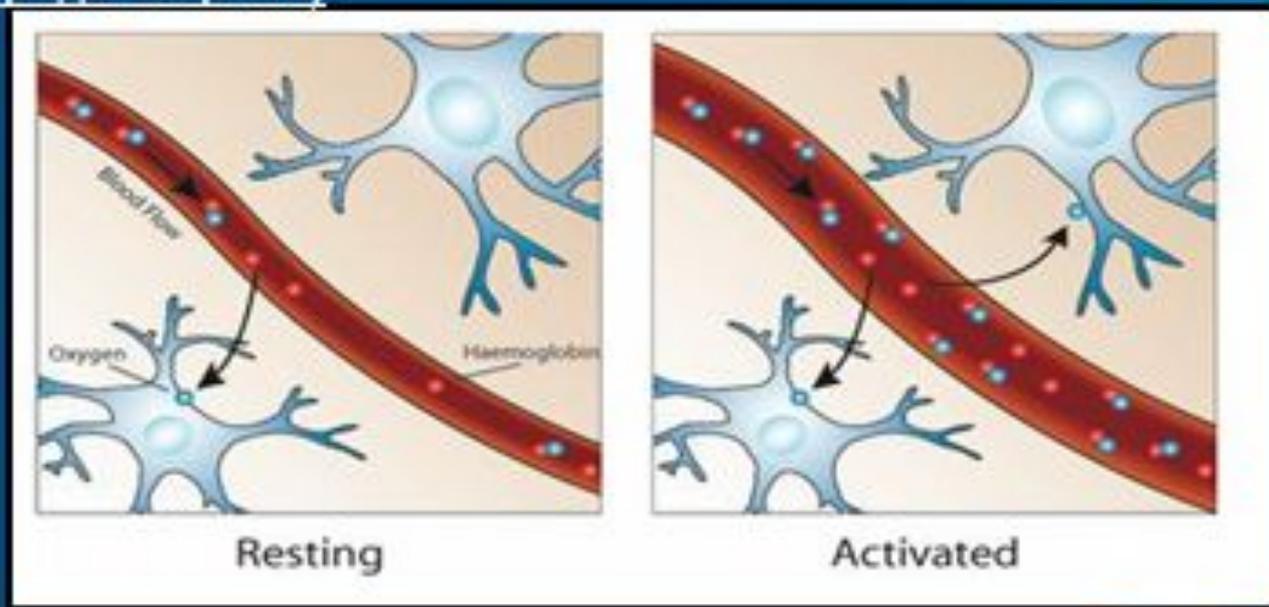
Компенсация
Повышение уровня
кислорода и кровотока в
активированных
областях головного мозга



Гемодинамическая реакция
насыщения крови

фМРТ - в чем принцип

Когда область мозга активизируется, в ней снижается уровень кислорода, что приводит к повышению притока оксигенированной крови за счет так называемого гемодинамического ответа. Этот гемодинамический ответ визуализируется фМРТ с помощью BOLD контрастирования (контрастирование, зависящее от уровня кислорода в крови)



Активность мозга у пациентов с депрессией

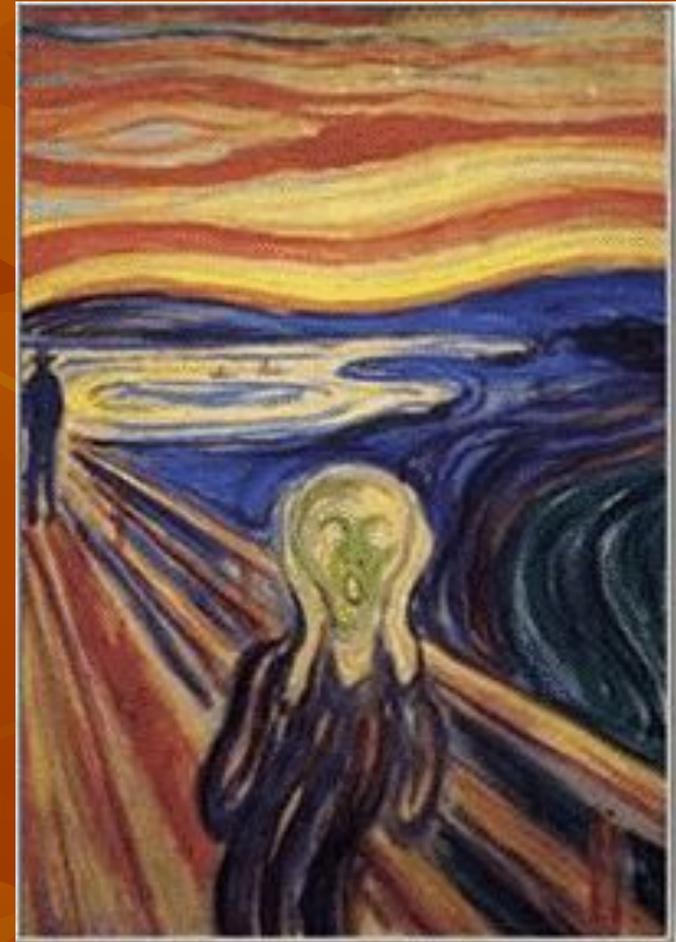
У пациентов с депрессией наблюдается гиперактивность в миндалевидном теле, дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК), дорсальной передней поясной коре (ДППК) и вентролатеральной префронтальной коре (ВЛПФК)

Связь ВЛПФК и ангедонии - У пациентов с депрессией и ангедонией наблюдается гиперактивность ВЛПФК и эта гиперактивность нормализуется при лечении антидепрессантами, НО ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ 8 НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ

Причины постинсультной депрессии

Психологические:

- внезапность развития болезни
- семантика диагноза «инсульт»
- страх перед зависимостью от окружающих
- реакция на инвалидизацию
- потеря финансового и социального статуса



Э. Мунк «Крик»

Причины постинсультной депрессии

- Депрессия после инсульта может развиваться и в ответ на лекарственную терапию
 - гипотензивные средства
 - кортикостероиды
 - барбитураты
 - НПВС
 - транквилизаторы
 - сердечные гликозиды



Частота развития депрессивных симптомов в разные сроки инсульта

7-10 дней -25,6%

2-4 месяца -18%

3-4 месяца - 40 %

6 месяцев - 43%

12 месяцев - 36%-72%

24 месяца - 24%

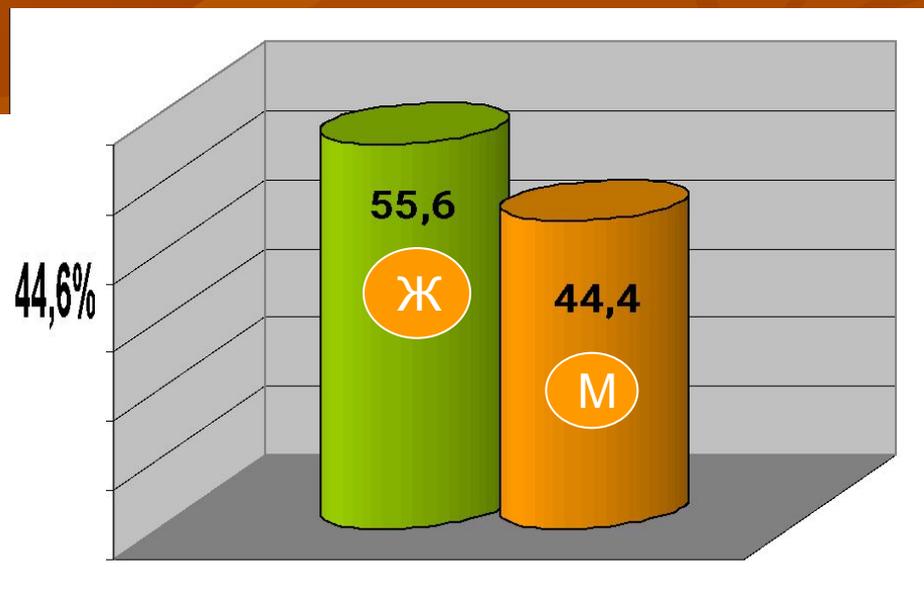
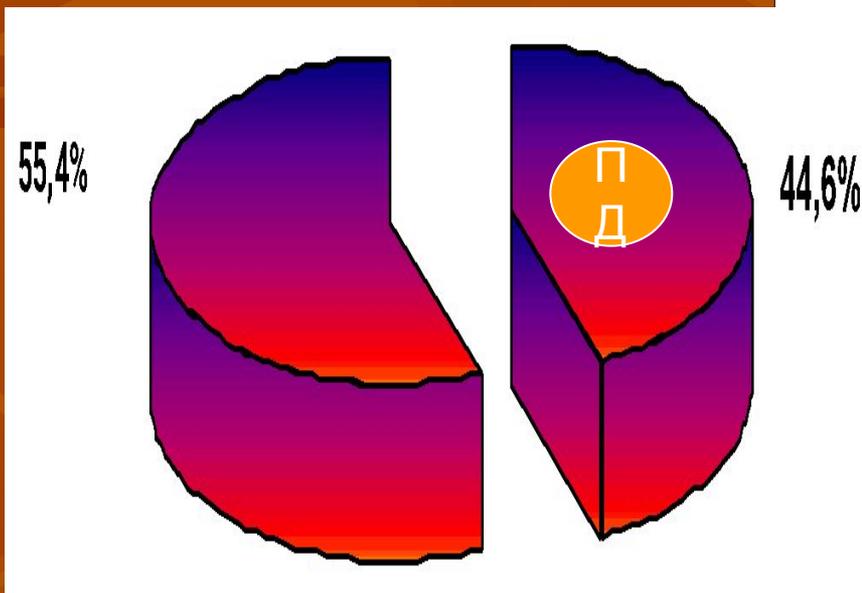
36 месяцев - 18%

Ramasubbu et al 1998; Kim et al (2000); Pohjasvaara et al (1998)

Verdelho et al., 2004;
Гусев 2001; Сорокина 2005

Частота депрессии зависит от периода инсульта и максимальна в позднем восстановительном периоде инсульта

Распространенность постинсультной депрессии у лиц с первым инсультом



Предикторы развития ПД

- Генетическая предрасположенность
- Преморбидные особенности личности
- Ранее перенесенный инсульт
- Локализация очагов в лобных отделах левого полушария головного мозга и субкортикальных отделах правого полушария
- Высокий уровень образования
- Женский пол
- Тяжелый неврологический дефицит

Gresham GE, 1997; J.A. Schwartz и соавт., 1993; Т. Pohjasvaara и соавт., 1998, A. Verdelho, H. Nenon, 2004; Боголепова А.Н., 2003; Савина М.А., 2006; Левина А.Ю., 2004; Катаева Н.Г., 2006; Чистякова В.А., 2012

Предиктором ПД в процессе реабилитации являются

- ухудшение неврологических нарушений
- когнитивные нарушения
- нарастание тяжести инсульта

Hackett ML, Anderson CS, 2005

Преморбидные особенности личности и депрессия

- **Типы акцентуаций характера**
- Дистимный
- Экзальтированный
- Циклотимный
- Высокий уровень нейротизма
- Высокий уровень интроверсии

Левина А.Ю., 2004; Катаева Н.
Г., 2006

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДЕПРЕССИИ (F 32 МКБ-10)

Основные:

- Сниженное настроение в течение 2 недель и более, не соответствующее реальным обстоятельствам или несвойственное больному; мало меняющееся от внешних обстоятельств
- Утрата прежних интересов или способности испытывать удовольствие
- Снижение энергичности, которое может привести к повышенной утомляемости и сниженной активности

Дополнительные:

- Снижение способности к сосредоточению и концентрации внимания
- Снижение самооценки и чувства уверенности в себе
- Идеи виновности и самоуничужения
- Мрачное и пессимистическое видение будущего
- Суицидальные идеи или действия
- Нарушенный сон
- Сниженный аппетит

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДЕПРЕССИИ (F 32 МКБ-10)

- **Критерии диагностики депрессии:**
- **Легкая – присутствуют как минимум 2 из 3 основных и 2 из 7 дополнительных признаков**
- **Умеренная – как минимум 2 из 3 основных и 4 из 7 дополнительных признаков**
- **Тяжелая – все 3 основных и не менее 5 из 7 дополнительных**

Диагностика депрессии

- Диагностика депрессии должна производиться только в результате собственного клинического наблюдения, беседы с больным, с учетом анамнеза, объективной информации, полученной от знакомых и родственников больного, оценки когнитивного и психического статуса, и в соответствии с критериями МКБ-10



Постинсультные депрессии

- Э. Крепелин в 20 –е годы описал связь инсульта с плохим настроением
- Labi M.L.C. et al. описали в 1980 г ПД как возможное осложнение инсульта
- Наиболее часто развивается при локализации очагов *в левой лобной области и в прилежащих базальных ядрах*
- В остром периоде инсульта частота ПД выше при левополушарной локализации
- Через год частота ПД выше у правополушарных больных
- Чаще ПД развивается у больных с повторным инсультом
- Развитие депрессии в остром периоде инсульта определялось
 - женским полом
 - тяжестью неврологического дефицита
 - пожилым возрастом
- в отдаленном периоде ПД выявлялась чаще
 - у женщин
 - пожилых
 - больных с выраженным неврологическим дефицитом
 - связана с трудностью самообслуживания
 - поражением правого полушария

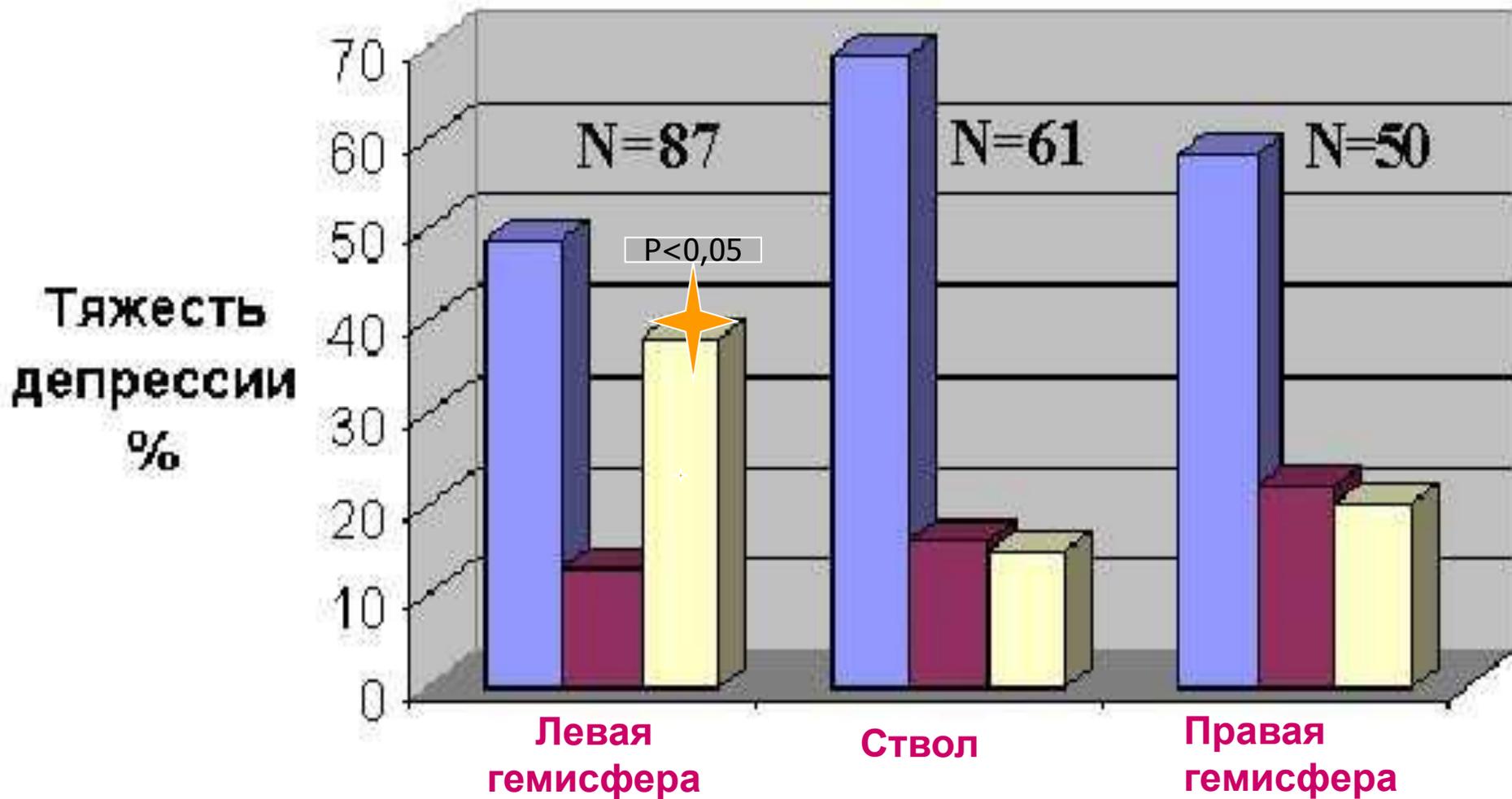
Боголепова А.Н., 2003

Наличие депрессии не было связано с характером инсульта (ишемический или геморрагический), размерами очага и локализацией инсульта

Материал и методы исследования

- Из 405 обследованных в неврологической клинике больных выявлено 198 (женщин - 113, мужчин - 85) с постинсультной депрессией
Средний возраст пациентов $58,9 \pm 0,79$ года
- Лица, перенесшие первичный инсульт, составили 69% (137 человек)

Выраженность депрессии в зависимости от локализации очага поражения



Клинические особенности постинсультной депрессии

- Преобладают легкие и умеренные депрессивные расстройства
- Жалобы на угнетенное, подавленное настроение; нарушение сна; снижение уровня работоспособности
- Выражена психическая и соматическая тревога; общие соматические симптомы
- Отсутствуют цикличность течения, галлюцинаторная симптоматика, обсессивные и компульсивные симптомы

Клинические особенности постинсультной депрессии

- Лица, перенесшие инсульт и страдающие депрессией – люди **пожилого возраста**
- **Особенности, которые нужно учитывать при обследовании и определении тактики лечения:**
 - **значительное колебание симптоматики**
 - **маскированная депрессия, проявляющаяся соматическими жалобами**
 - **снижение распространенности большой депрессии в старших возрастных группах**
 - **неполное соответствие критериям большого депрессивного эпизода (отдельные симптомы депрессии)**
 - **проявления деменции могут затруднять диагностику депрессии**

Постинсультные депрессии: трудность распознавания

Общие симптомы инсульта и депрессии

- Трудность концентрации внимания
- заторможенность
- замедленность мышления и речи
- утрата интереса к деятельности
- Нарушение аппетита
- раздражительность
- плаксивость
- нарушение сна
- ипохондрические проявления

Постинсультные депрессии: трудность распознавания

- отсутствие вербального контакта у пациентов с моторно-сенсорной афазией
- когнитивные нарушения
- насильственные эмоции
- апатия
- синдромы неглекта (с-м зрительно-пространственных нарушений) и «отталкивания» (push-синдром)
- «маскированная» депрессия
- алекситимия



Вейн А.М., 2002; Кадыков А.С.,2003; Lopez - Ivor J.J., 1991

Результаты исследования

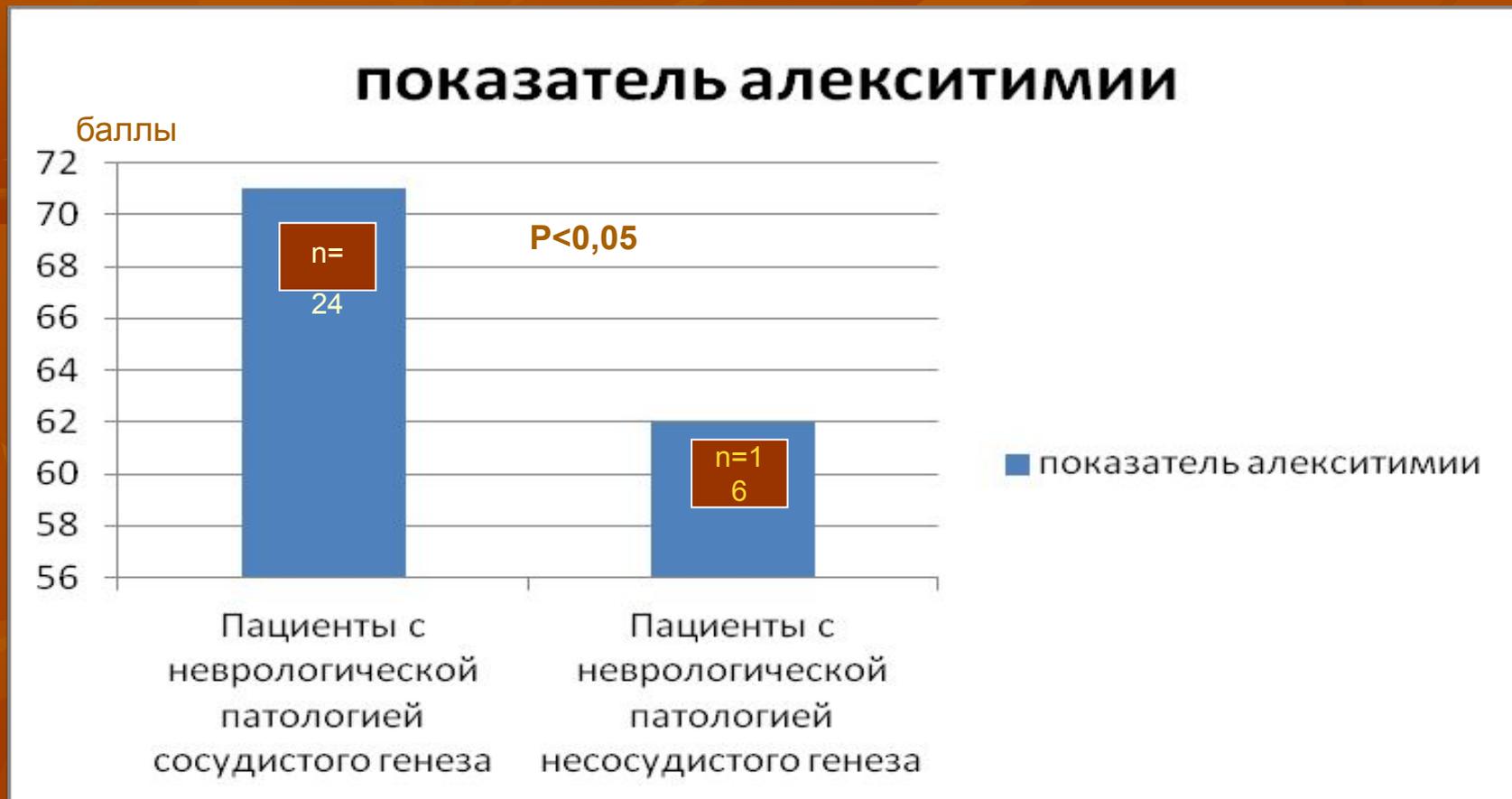
Пациенты с сосудистой патологией

- выраженная алекситимия - **41,7 %**
- группа риска - **29,2 %**
- без алекситимии - **29,1 %**

Пациенты с несосудистой патологией

- выраженная алекситимия **6,2%**
- группа риска **43,8 %**
- без алекситимии **50%**

Результаты сравнения показателей выраженности алекситимии у пациентов с неврологической патологией сосудистого и несосудистого генеза



Клинические особенности постинсультной депрессии

- При оценке когнитивного статуса у больных с ПД часто выявляются **расстройства** :
 - памяти (слухо-речевой, зрительной)
 - внимания, мышления
 - невербальных функций (праксис, гнозис и др.)

Выраженность ПД и моторного дефицита при первом инсульте

- Легкий депрессивный эпизод (F32.0) – 56,2%
- ДЭ средней степени тяжести (F32.1) – 17,5 %
- ДЭ тяжелой степени (F32.2) - 26,3%
- Легкий моторный дефицит - 56,9%
- Умеренный моторный дефицит - 24,1%
- Выраженный моторный дефицит - 6,6%
- Грубый моторный дефицит - 12,4%

Выявлена положительная корреляция между степенью тяжести ДЭ и глубиной моторного дефицита: тяжесть депрессии нарастает при выраженности моторного дефицита
(коэффициент Спирмена 0,98 при $P < 0,01$)

Н.Г. Катаева, 2006

Особенности клинических проявлений инсульта в зависимости от соматотипа

- *Соматотипирование выявило следующее распределение:*
 - *пикнический соматотип - 28,9%*
 - *нормостенический - 42,9%*
 - *астенический - 28,1%*
- *Средний возраст начала заболевания (инсульта)*
 - *пикнический соматотип - $56 \pm 1,5$ года*
 - *нормостенический – $55,5 \pm 1,4$ года*
 - *астенический – $52,6 \pm 2,5$ года*

Влияние КМТ на течение инсульта

Конституционально-морфологический тип определяет **клинический полиморфизм** течения инсульта, обуславливает некоторые различия в течении инсульта **у полярных** по типу телосложения пациентов

У лиц астенического соматотипа

- инсульт возникает в более молодом возрасте
- в постинсультном периоде отмечается более медленное восстановление двигательной функции
- более тяжелые депрессивные расстройства

У лиц пикнического соматотипа

- выявлено более позднее начало инсульта
- преобладание выраженных двигательных расстройств с быстрым восстановлением функции
- превалируют легкие депрессивные расстройства



Постинсультная депрессия: особенности в зависимости от локализации

■ **Левая гемисфера**

■ *Ведущий аффект тревоги и тоски (О.П. Вертоградова, 1980)*

- когнитивные нарушения
- ангедония
- апатия
- пессимизм в отношении будущего
- снижение аппетита
- поздняя инсомния

■ *Преобладает тяжелая депрессия в острый период инсульта*

■ **Правая гемисфера**

■ *Ведущий аффект тревоги и тоски*

- идеаторные ипохондрические образования
- адинамия
- снижение мотивации к выздоровлению

Постинсультная депрессия: особенности в зависимости от локализации

- **Поражение ствола мозга:**
- *тревожная депрессия*
- когнитивные и похондрические образования
- патологические телесные сенсации
- ранняя и средняя инсомния

Частота депрессивных расстройств (ДР) в зависимости от локализации очага

- левая гемисфера - 53% пациентов
- правая гемисфера - 44,4%
- ствол мозга - 49,4%

Значимых различий в частоте ДР в зависимости от локализации очага не обнаружено

*Модель вероятностного прогнозирования
тяжести постинсультной депрессии*

**На развитие тяжелой депрессии оказывают
влияние:**

- **дисфатические нарушения**
- **идеаторные и похондрические
образования**
- **наличие остаточных явлений инсульта**

Влияние депрессии на восстановление после инсульта

- Частота возникновения и степень выраженности ПД не зависят от возраста, однако депрессия оказывает более значительное влияние на результаты восстановительного лечения у пожилых



У молодых триггером депрессии являются

- Двигательные нарушения
- Речевые и тазовые расстройства

Инструменты для диагностики депрессивных расстройств

Шкала депрессии Бека (BDI)

Шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D)

Гериатрическая шкала (GDS)

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) у соматически больных пациентов

Шкала депрессии Гамильтона (HAM-D)

Шкала Цунга

Лечение постинсультной депрессии



- Депрессия после инсульта значительно меняет поведение человека
Она приводит к снижению физической активности и нарушениям диеты
- Пациенты не соблюдают схему назначенной фармакотерапии, не следуют рекомендациям врача по изменению образа жизни
- **Комплаенс** - согласие между рекомендациями врача и исполнением пациента является важным условием достижения результатов любой терапии, при котором правильная, осознанная тактика поведения и применения препарата обуславливает весь ход лечения
- **Главные параметры комплаентности препарата:**
 - переносимость
 - частота приема препарата
 - полученный эффект и быстрота его наступления

Критерии выбора антидепрессанта (АД)

- Клиническая картина депрессии, исходя из ведущей модальности аффекта
- Эффективность АД при купировании депрессии в прошлом или у близких родственников
- Минимальное количество побочных эффектов
- Отсутствие соматических противопоказаний
- Результаты гормональных, нейрофизиологических, нейропсихологических исследований
- Экономическая целесообразность
- Возраст больного
- Отсутствие негативного взаимодействия с другими медикаментами

Лечение постинсультной депрессии

- Значительный регресс депрессивных симптомов у больных инсультом отмечен при применении
 - трициклических АД*
 - препаратов группы СИОЗС: флуоксетина, тразодона, пароксетина, милнаципрапа, циталопрама, золофта* (в сочетании с афобазолом)
- Мелатонинэргического а/д агомелатина
- *осторожность сочетания с антикоагулянтами!

Robison et al. 1990; Choi-Kwon S, et al. , 2006; Erfurth A, et al., 2001; Гехт А.Б., Сорокина И.Б., Боголепова А.Н. и соавт. 2003; Гехт А.Б и соавт. (2002); Бутко Д.Ю., Стрельников А.А., Котельникова Т.Л., 2007; Хасанова Д.Р.Житкова Ю.В.Сафигуллина А.А. ,2012

Лечение постинсультной депрессии

- **Фармакотерапия**
- СИОЗС (флуоксетин, сертралин, флувоксамин)
- ССЗС (тианептин)
- ТЦА (амитриптилин)
- **Психотерапия**
- когнитивно-поведенческая
- суггестивная
- рациональная
- семейная (побуждать больного к занятиям, помочь выработать реалистический подход к необходимости организовать жизнь в новых условиях)

Лечение постинсультной депрессии

- Левая гемисфера
- Антидепрессанты в сочетании с транквилизаторами
- Психотерапия
- Правая гемисфера
- Ноотропы
- Антидепрессанты
- Психотерапия

Рекомендации по продолжительности терапии антидепрессантами

WHO (1989)

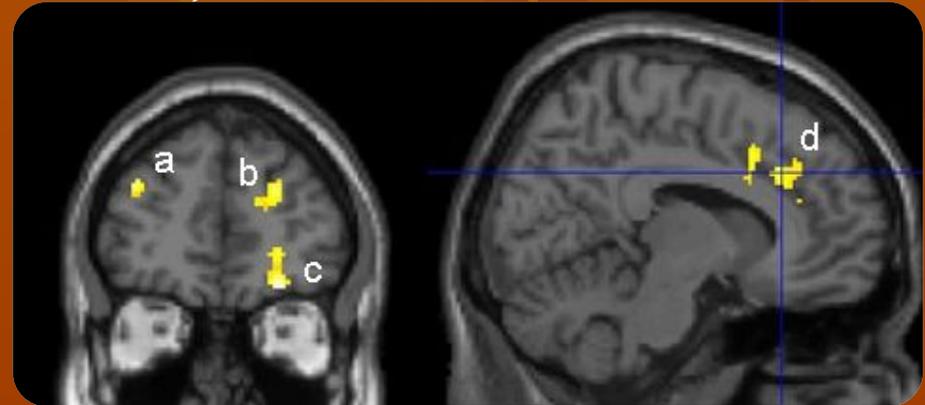
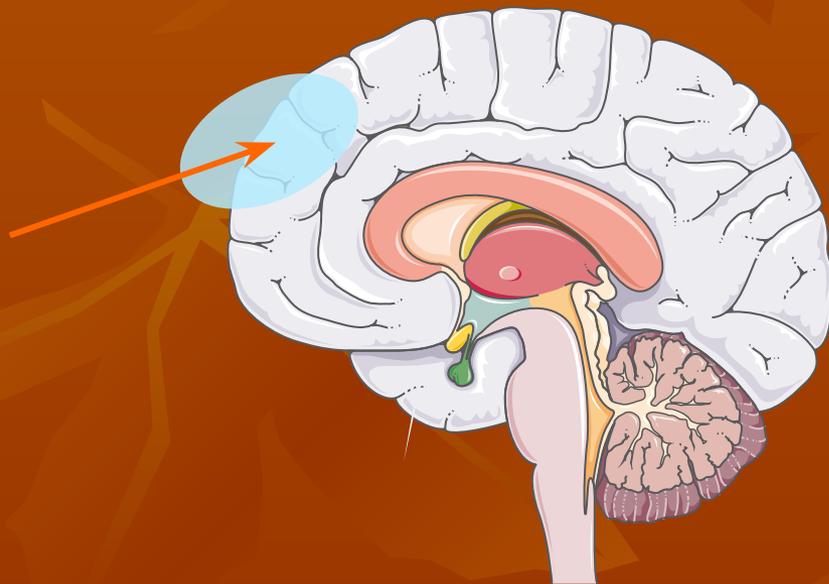
- Средняя длительность терапии 6 месяцев -1 год после окончания ДЭ
- Спустя 3 недели после плавного прекращения лечения должно быть оценено психическое состояние пациента
- Если психическое состояние оценивается как хорошее, то повторные осмотры должны проводиться 1 раз в 2 месяца в течение 0,5 года
- Профилактическая терапия рекомендуется для тех пациентов, которые перенесли 1 и более тяжелых ДЭ за предыдущие 5 лет
- Долгосрочная терапия проводится антидепрессантом, который вызывал ранее максимальный терапевтический эффект

Образовательная программа «РАДЕП»

Применение современных антидепрессантов позволяет неврологу не просто сократить продолжительность депрессии, облегчить страдания больного, но и не допустить суицида, улучшить прогноз основного заболевания и снизить летальность, а главное – улучшить качество жизни и сохранить полноценную социальную адаптацию больного

Отличие пациентов с депрессией в активности мозга до терапии

До терапии у пациентов с депрессией отмечается гиперактивность вентролатеральной префронтальной коры (ВЛПФК)



Левая ДЛПФК (a), правая DLPFC (b),
ВЛПФК (c), дорсальная ПЦК (d)

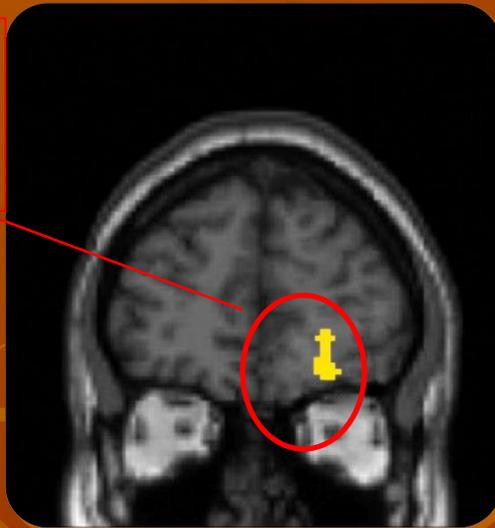
ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора
ПЦК – передняя цингулярная кора

Быстрый антидепрессивный эффект

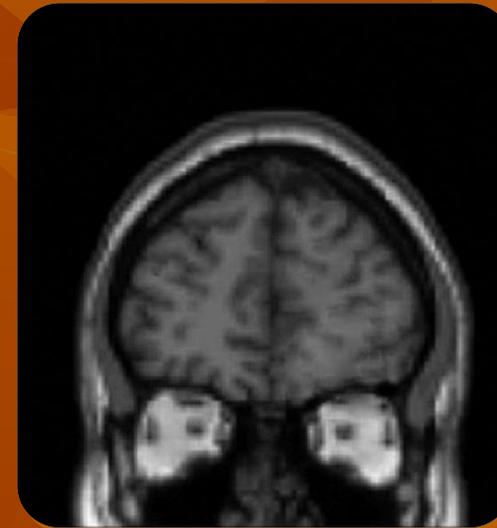
фМРТ* в День 0

фМРТ* в День 7

Гипер-
активность
ВЛПФК



Любезно предоставлено проф. Fossati



Любезно предоставлено проф. Fossati

Через 7 дней терапии Вальдоксан корректирует гиперактивность ВЛПФК до уровня, свойственного здоровым добровольцам

Клинический пример

- Больной Г.В.П., 60 лет, инженер-строитель, поступил в неврологическую клинику с диагнозом: ХИМ III ст. на фоне ГБ III ст. и атеросклероза. Ишемический инсульт в системе левой СМА с локализацией очага в левой височной доле, поздний восстановительный период. Легкий правосторонний гемипарез. Сенсорная афазия выраженная.
- Поступил в клинику спустя **8 месяцев** после инсульта с **жалобами** (со слов родственников) на плохое понимание речи окружающих, повышенную раздражительность, вспыльчивость, обидчивость, снижение настроения, нарушение сна с трудностью засыпания и ранним пробуждением, снижение аппетита, потерю массы тела на 5 кг за последний месяц (всего за время болезни похудел на 10 кг). Снижен интерес и эмоциональные реакции на окружение и жизненные события

Клинический пример

- **Неврологический статус:** в контакт вступает с трудом, простые инструкции не выполняет вследствие наличия сенсорной афазии. Нистагма нет. Слабее правая носогубная складка, язык полностью не показывает, в ротовой полости язык отклоняется вправо. Выражены симптомы орального автоматизма. Движения в конечностях в полном объеме, сила-5 баллов. Глубокие рефлексy $d>s$. Небольшое повышение тонуса в правых конечностях. Симптом Бабинского справа. Чувствительную сферу проверить не удастся из-за наличия афазии. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно (повторяет за врачом)
- **Речевой статус:** Отмечается нарушение рецептивной речи, грубо нарушено понимание смысла слов, однако легко повторяет звук, слог, слово. Построить предложение не может. Инструкции не выполняет. **Экспрессивная речь:** повторение букв, слогов, слов сохранено. **Автоматизированная речь** сохранна относительно бытовой лексики. Называние слов невозможно. Разговорной диалогической речи нет - только обрывки фраз. Грубо нарушено как чтение, так и письмо – не может под диктовку написать ни одной буквы, своего имени. Может хорошо переписать буквы и с подсказкой узнает слово
- **Таким образом, в структуре речевого расстройства у больного первично страдает фонематический слух**

Клинический пример

- **Психический статус:** у больного отмечается снижение настроения, расстраивается, что его не понимают, пытается объяснить, активно жестикулируя, часто от бессилия плачет. Отказывается от медикаментозного лечения, агрессивно настроен к медперсоналу, пессимистично относится к восстановительному лечению. Не интересуется жизнью близких людей. За последний месяц похудел на 5 кг
- В процессе занятий с логопедом не верил в свои возможности, даже когда речь начала восстанавливаться

Клинический пример

- Диагностирована умеренная депрессия с соматическими симптомами (F32.11), которая развилась, как соболезненное расстройство в постинсультном периоде. Назначен курс восстановительной базисной медикаментозной терапии в комбинации с коаксилем в суточной дозе 37,5 мг, привлечен к работе с пациентом врач-афазиолог
- В течение двухмесячных занятий с логопедом, во время которых проводилась перестройка функциональных систем с опорой на сохранные зрительные и двигательные звенья и приема антидепрессивной терапии, состояние больного значительно улучшилось: начал писать под диктовку слова, узнавать слова на слух, отвечать односложно на вопросы и понимать письменный текст. Значительно улучшилось настроение, с удовольствием работал над восстановлением речи. Нормализовались сон, аппетит. Стал проявлять интерес к окружающим.

Клинический пример

- Назначение антидепрессанта (коаксил) на фоне базисной терапии нейропротекторами, вазоактивными препаратами, привлечение к работе врача-афазиолога способствовало нормализации настроения пациента, повышения его самооценки, формированию мотивации к выздоровлению, что оказало положительное влияние на восстановление речевой функции
- Депрессивное расстройство у постинсультных больных с выраженными афатическими нарушениями помогают выявить **невербальные признаки**: мимико-эмоциональные реакции, поведенческие нарушения, а также положительный эффект от пробной терапии антидепрессантами

Эффективность лечения

- **Установлено, что сочетанная терапия антидепрессантами и психотерапия при постинсультной депрессии положительно влияет на восстановительный период, ведет к уменьшению числа летальных исходов (катамнестическое наблюдение в течение 3-х лет)**
- **Эффективность лечения составила 90,3%**

Реабилитация больных с ПД



Психотерапия: рациональная, когнитивно - поведенческая, семейная

Профилактика «сосудистой депрессии»

Лечение депрессии улучшает прогноз ЦВЗ

- Поскольку депрессия и тревога независимо ассоциированы с **нарушением социальной адаптации больных**, проведение антидепрессивной терапии может потенциально улучшить **качество их жизни**
- Коррекция поведенческих изменений, связанных с депрессией, позволяет пациенту рациональнее проводить **превентивную терапию цереброваскулярной недостаточности**
- обсуждается возможность **антидепрессантов воздействовать на депрессию** через триггерные клеточные механизмы, **противостоящие структурным повреждениям мозга**
- **Реабилитация после инсульта напрямую связана с регрессом депрессии**

C. J. Godbout и J. S. John, 2002

Профилактика постинсультной депрессии

■ Применение АД снижает риск развития депрессии после инсульта

■ 176 пожилых пациентов после инсульта **без признаков депрессии** в течение 3 мес принимали эсциталопрам (циталопрам) по 5-10 мг/сут, плацебо и получали психотерапию в течение 12 мес

■ В группе, принимавших эсциталопрам, депрессия развилась у 8,5%

■ принимавших психотерапию - 11,9%

■ плацебо – 22,4% (достоверно чаще)

■ **Эсциталопрам улучшает когнитивные функции** у больных после инсульта даже при отсутствии депрессии (значительно улучшал вербальную и зрительную память)

■ Отмена АД у больных инсультом, которые не имели ДР в период лечения АД, повышает риск развития депрессии в дальнейшем, поэтому требуется наблюдение этих больных с оценкой их эмоционального статуса в течение 0,5 года после окончания терапии

Jorge R.E. et al., 2010; Sanchez et al., 2004;

Lepola et al, 2003, Colonna et al, 2002

Профилактика постинсультной депрессии

- Применение агомелатина предупреждает развитие депрессии, нарушений сна, болевых синдромов и когнитивных расстройств в остром и раннем восстановительном периоде инсульта

Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Сафиуллина А.А., 2012

Профилактика постинсультной депрессии

- Физическая реабилитация, проведенная в ранний восстановительный период (РВП), улучшает не только состояние двигательных функций, но и способствует уменьшению степени выраженности тревожно-депрессивных расстройств и повышению качества жизни постинсультных больных в конце восстановительного периода

Чистякова В.А., Катаева Н.Г., 2012

Психологическая и социальная адаптация



Задачи семьи:

побуждать больного к занятиям по восстановлению движений и речи
поддерживать оптимистический, бодрый дух
помочь выработать реалистический подход к необходимости организовать жизнь в новых условиях
стремиться к тому, чтобы больной все (или многое) выполнял самостоятельно



- С позиции существующей теории депрессии комплексный биопсихосоциальный подход к лечению больных с сопутствующей постинсультной депрессией имеет неоспоримое преимущество

Персонализированная медицина

- Изучаются взаимодействие сенсорных и иммунной систем при депрессии
- Значение и возможности **фармакогенетики в психиатрии**
- Влияние **генетических особенностей пациента на фармакологический ответ при эмоционально-стрессовых реакциях**
- Связь между психоэмоциональным состоянием и иммунологической реактивностью, участие в этом процессе нейромедиаторных систем мозга - серотониновой, дофаминовой, ГАМК

НИИ ПЗ СО РАМН (Томск)

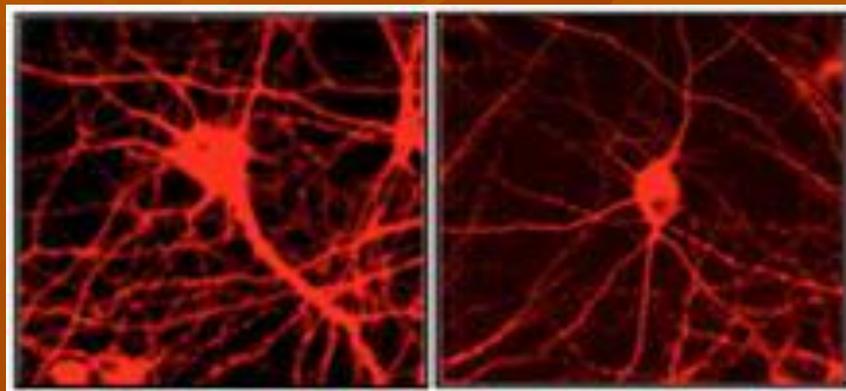
НИИ фармакологии им В.В.Закусова РАМН (Москва)

НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН (Новосибирск)

Персонифицированная медицина

- В настоящее время наметились перспективы создания **нового класса антидепрессантов**, основанных на теории депрессии как **хронического воспалительного заболевания**, которое может приводить к нейродегенеративным изменениям
- В качестве потенциальных антидепрессантов рассматриваются вещества, обладающие **противовоспалительной активностью** и действующие на **синтез цитокинов**

Генные изменения при депрессии

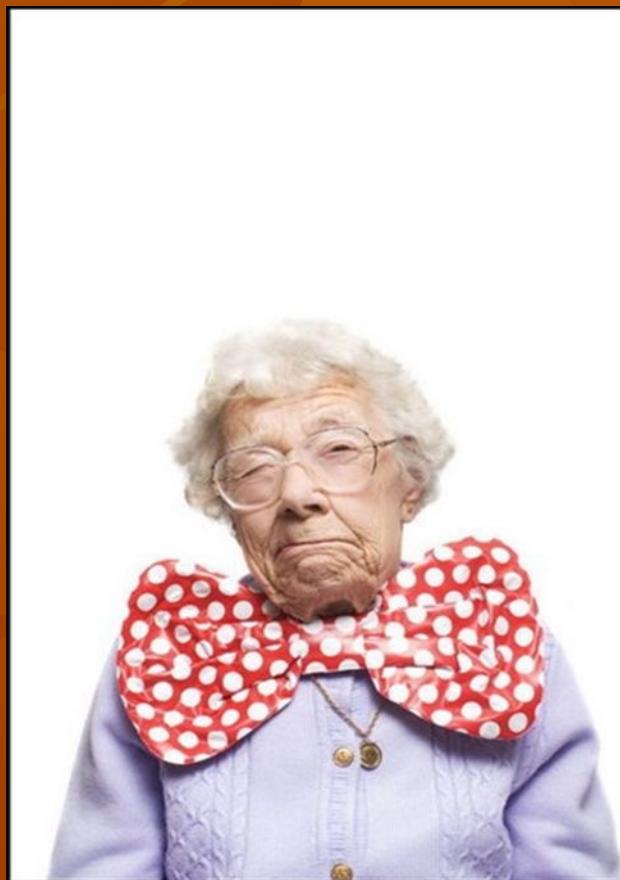


Активность гена ГАТА 1 снижает число связей нейронов (справа) в головном мозге человека, страдающего депрессией, по сравнению со здоровым мозгом (слева)

Д-р Рональдо Думан (Dr. Ronald Duman) из Йельского университета
National Institute of Health, США

Эти открытия позволяют надеяться на разработку новых методов **лечения депрессии**.

«Мы надеемся, что усиливая синаптические связи путем применения новейших лекарств или методов коррекции поведения, сможем разработать более эффективную терапию против депрессии» – говорит Думан.



Благодарю за внимание!



Профилактика женских инсультов

Почти 795 000 американцев страдают от первого или повторного инсультов каждый год, с 60%-ной смертностью от инсульта у женщин

Многие факторы риска развития инсульта одинаковы и для мужчин, и женщин: высокое артериальное давление, высокий уровень холестерина крови, диабет, курение, ожирение, потребление алкоголя и низкая физическая активность

- Женский риск инсульта может находиться под влиянием других факторов, включая гормоны, репродуктивное здоровье, беременность и роды
- высокое давление крови, мигрень с аурой, диабет, фибрилляция предсердий, депрессия и эмоциональный стресс — все являются факторами риска развития инсульта, которые встречаются у женщин чаще, чем у мужчин
- Преэклампсия и и эклампсия могут вызывать серьезные осложнения у женщин, например преждевременные роды, инсульт в родах или послеродовой инсульт

Американская Ассоциация Сердца и Американская Ассоциация Инсульта

Рекомендации для работников

здравоохранения

До приема лекарств, контролирующих роды, женщина должна пройти измерение артериального давления, чтобы исключить повышенный риск инсульта

Женщины, страдающие от мигрени с аурой должны бросить курить, чтобы сократить риск инсульта

Малые дозы аспирина или препаратов кальция должны назначаться пациенткам с высоким артериальным давлением до беременности в анамнезе, чтобы сократить риск преэклампсии

Преэклампсия должна рассматриваться как фактор риска инсульта долгое время после беременности, поскольку женщины с этим состоянием имеют в 2 раза выше риск инсульта и в 4 раза выше риск артериальной гипертензии в последующей жизни

Пациентки с преэклампсией должны лечиться как можно раньше от ожирения, гиперхолестеринемии и табакокурения

Женщины старше 75 лет должны проходить осмотры на предмет фибрилляции предсердий в связи с повышенным риском инсульта

Беременные женщины с тяжелой формой артериальной гипертензии (160/110 мм рт.ст. и выше) должны получать гипотензивные средства, а беременные с умеренно повышенным артериальным давлением (150-159 / 100-109 мм рт.ст.) рассматриваются для такого лечения

Собственные наблюдения

- **Цели исследования:** изучить частоту и клинические закономерности депрессивных расстройств у больных инсультами, выявить некоторые конституционально-биологические механизмы течения постинсультного периода для разработки тактики ведения больных с ПИД на основе многофакторного исследования

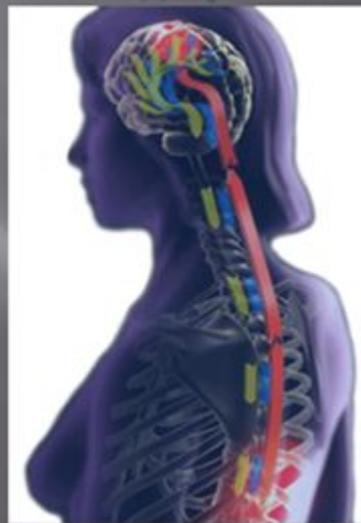
Методы исследования

- Диагностическая оценка депрессивных расстройств осуществлялась в соответствии с МКБ-10, дополнялась шкалой самооценки депрессии А. Бека
- Преморбидные особенности личности: опросники Айзенка и Леонгарда
- Конституциональные параметры: методика Бунака (1941)
- Соматотипирование проводилось на основе индекса Rees-Eysenck (1945) в модификации Н.А. Корнетова (1986)
- Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистические пакетов SPSS 11.5.

Соматические симптомы депрессии

Физиологическое назначение нисходящих NE и 5-HT систем - подавление ощущений, ассоциированных с обычным функционированием организма.

Дисфункция этих систем, характерная для депрессии, может привести к интерпретации организмом обычных стимулов как дискомфорт или даже болезненные ощущения.



Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. - 3rd ed. Cambridge University Press, 2008. - 1117P.

Лечение депрессии

- Депрессия формируется и лечится в мире людей
- Культура, которая причиняет боль пациентам – это та же самая культура, которая может их исцелить
- Это двойной эффект – яд и противоядие представляет объяснение роли социальных обязательств и исцеление от депрессии
Майкл Япко
- Отношения не только исцеляют сердца и души, но также «вправляют мозги»

Постинсультная астения является, с одной стороны, результатом органического поражения мозга, а с другой — психологической реакцией пациента на необходимость адаптироваться к новым, обусловленным болезнью, условиям жизни

Имеется прямая связь между **объемом поражения вещества мозга** и выраженностью астении

Астения достоверно чаще встречается у пациентов с инсультом, чем с ПНМК

Winward C., Sackley C., Metha Z., Rothwell P.M. , 2009

В исследовании пациентов молодого возраста было отмечено, что астения чаще развивается у больных с **инфарктами в вертебрально-базилярной системе**

Lerdal A., Wahl A., Rustoen T., Hanestad B.R., Moum T., 2011

Астения превалировала у пациентов с поражением **правого полушария** (разобщение островка и коры правой поясной извилины)

Manes F., Paradiso S., Robinson R.G., 1999

Выявлена связь астении и поражения вентромедиальной префронтальной коры; известно, что эта зона связана с гипоталамусом

Pardini M., Krueger F., Raymont V., Grafman J., 2010

Постинсультная астения

Астенический синдром чаще развивается у пациентов с повторным инсультом
Christensen D., Johnsen S.P., Watt T., Harder I., Kirkevold M., Andersen G., 2008

Неоднозначны данные о связи астении с выраженностью неврологического дефицита: **гемианопсия и парез лицевых мышц** являются предиктором астении

Oken B.S., Kishiyama S., Zajdel D. et al. , 2004

выявлена связь между **астенией и дизартрией, сниженным аппетитом и псевдобульбарными нарушениями**

Choi-Kwon S., Han S.W., Kwon S.U., Kim J.S. 2005

через 2 года после перенесенного инсульта астенический синдром превалировал у пациентов, не имеющих речевых нарушений, по сравнению с пациентами с афазией на момент поступления в стационар

Glader E.L., Stegmayr B., Asplund K. , 2002

Астения и депрессия

Показана связь астении и депрессии у молодых, перенесших инсульт пациентов

Naess H., Nyland H. , 2013; Lerdal A., Bakken L.N., Rasmussen E.F. et al. , 2011; Van de Port I.G., Kwakkel G., Bruin M., Lindeman E. , 2007

Их сочетание может отражать лишь параллельное существование

Smith O.R., van den Broek K.C., Renkens M., Denollet J., 2008; Tseng B.Y., Billinger S.A., Gajewski B.J., Kluding P.M., 2010

Выявление и своевременное лечение астении и эмоциональных расстройств является залогом успешного восстановления больных после инсульта, а также может способствовать повышению приверженности лечению и, в первую очередь, вторичной профилактике инсультов

Лечение постинсультной депрессии

- Необходимо учитывать функциональную асимметрию мозга, которая имеет неоднозначное влияние на процесс восстановления
- Есть данные о различной чувствительности правого и левого полушарий к **лекарственным веществам**
- При депрессии активация левого полушария ассоциируется с тревожностью и лучше лечится *мокlobемидом*
- Активация правого полушария - ассоциируется с "маскированной" депрессией с соматовегетативным симптомокомплексом, дефицитом серотонинергических механизмов и лучше лечится *тианептином*