

С.М. Кузнецова, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор; С.Ф. Глушко, ГУ «Інститут геронтології НАМН України», г. Київ

# Терапія постінсультної депресії: мелатонінергічні антидепресанти

**Реабілітація больних, перенесших інсульт, являється важною медико-соціальною проблемою. Інсульт викликає порушення в руховій, чутливій, психоемоційній сфері, сужається діапазон соціально-бытової діяльності. Для відновлення ходьби, самообслуговування, бытових навичок, статички необхідна тривала і систематична реабілітація. К числу факторів, негативно впливаючих на реабілітацію больних з інсультом, відносяться зміни в психоемоційній сфері – депресія і деменція. Одним з основних механізмів негативного впливу депресивних розладів на ефективність відновлювального лікування являється зниження мотивації пацієнта при участі в реабілітаційних заходах.**

Розповсюдженість постінсультної депресії коливається в межах 40–50%. Жінки більш піддані васкулярній депресії. Пік спостерігається в перші 3–6 місяців після інсульту, однак ризик появи депресії залишається високим впродовж перших двох років. Факторами ризику постінсультної депресії вважають вік, наявність підкоркової атрофії до інсульту, сімейний і особистий анамнез з вказанням на психічні порушення в минулому.

Установлено, що постінсультна депресія має суттєву кореляцію з когнітивними порушеннями, пасивним сприйняттям якості життя і підвищеною смертністю. У больних з постінсультною депресією за даними транскраніальної доплерографії відзначається зниження швидкості мозкового кровотоку. Іменно тому адекватна терапія постінсультної депресії повинна розглядатися не тільки як можливість зменшити вираженість депресивних симптомів, але і як спосіб покращити якість життя, збільшити ефективність реабілітації і знизити ступінь вираженості фізичних порушень у больних, перенесших інсульт. В останні роки відзначають, що визначені групи антидепресантів при застосуванні в гострий період інсульту підвищують пластичність мозку (нейропластичність) і тим самим сприяють максимальному неврологічному відновленню після інсульту.

Застосування антидепресантів в відновлювальному періоді інсульту обґрунтовано, так як частота депресії в цей період інсульту максимальна і становить 40–60%. Медикаментозна терапія депресії розглядається як складова частина процесу реабілітації у всіх больних, перенесших інсульт. Основним методом сучасного лікування депресії вважається застосування антидепресантів.

Відпрацювання підходів до лікування постінсультної депресії відбувається відповідно до розвитку моноамінової гіпотези депресивних станів, пов'язаних з дефіцитом серотоніну і норадреналіну в синаптичній щілині. До цих пор найчастіше при лікуванні постінсультної депресії використовували селективні інгібітори зворотного захопту серотоніну (СІОЗС). Цей клас антидепресантів викликає менше побічних ефектів, ніж трициклічні антидепресанти, які часто призводять до кардіотоксичних реакцій. Однак застосування СІОЗС у цій групі больних обмежено через наявність у пацієнтів з цереброваскулярною патологією, рефрактерних до терапії СІОЗС.

На сьогоднішній день препаратом першого вибору при лікуванні постінсультної депресії вважається антидепресант нового покоління, представник класу мелатонінергічних антидепресантів Мелитор – антидепресант, здатний відновлювати циркадні ритми, які суттєво

порушені у пацієнтів з депресією, і, згідно сучасним уявленням, являються патогенетичною основою її розвитку. Мелитор є агоністом мелатонінових рецепторів MT1 і MT2 і антагоністом серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2c</sub>, які знаходяться в супрахізмальному ядрі, регулюють циркадні ритми. Синергізм впливу Мелитора на ці три типи рецепторів забезпечує виражений антидепресивний і анксиолітичний ефект. Терапевтичний ефект Мелитора відзначають уже кінці першої тижня терапії, коли відбувається нормалізація добового ритму пацієнта, покращується його денна активність і якість сну, на 2–3-й тижні прийому препарату покращуються настроєння, когнітивні функції.

З метою розробки рекомендацій по застосуванню Мелитора в системі реабілітації був проведений комплексний аналіз впливу цього препарату на функціональний стан ЦНС у больних, перенесших ішемічний інсульт.

## Матеріал і методи

30 больних пожилого віку приймали препарат в дозі 25 мг на ніч впродовж двох місяців. До і після прийому Мелитора проводилося комплексне обстеження, включаючи нейропсихологічне дослідження (геронтологічна шкала депресивності, шкала Гамільтона, шкала тривоги і депресії Спілберґера, ММSE), оцінку рівня соціально-бытової активності (індекс Bartel), аналіз стану церебральної гемодинаміки і біоелектричної активності головного мозку.

## Результати і обговорення

Аналіз динаміки суб'єктивних скарг у больних, перенесших ішемічний інсульт, до і після двомісячного курсу Мелитора показав, що прийом препарату

зменшує кількість і інтенсивність скарг (табл. 1).

Так, через 2 місяці після прийому Мелитора у больних, перенесших інсульт як в правому, так і в лівому півшарі, покращується сон, зменшується втомлюваність при фізичних вправах, зменшуються головні болі, подразливість.

У больних, перенесших інсульт, під впливом Мелитора статистично достовірно знижується рівень депресії, тривоги (табл. 2).

Так, у больних з лівополушарним інсультом знизився рівень депресії за шкалою Гамільтона з 19,2±1,2 до 7,4±1,0 балла, за геронтологічною шкалою – з 11,2±1,2 до 4,3±1,2 балла, у больних з правополушарним інсультом відповідно з 21,5±1,5 до 8,2±1,02 балла і з 19,0±1,2 до 7,4±1,0 балла. По показателям геронтологічної шкали депресії у больних з лівополушарним інсультом прийом Мелитора викликає більш виражене зниження рівня депресії, ніж у больних з правополушарною локалізацією інсульту.

У больних інсультом прийом Мелитора статистично достовірно зменшує тривогу (рис. 1).

Так, у больних з лівополушарним інсультом статистично достовірно знизився показник конституційної тривоги за шкалою Спілберґера-Ханіна (до лікування – 46,7±2,1, після – 38,1±1,8 балла) і показник реактивної тривожності (відповідно з 44,6±2,2 до 34,2±1,1 балла). У больних з локалізацією інсульту в правій гемисфері Мелитор також знизив рівень конституційної (з 51,5±2,0 до 41,4±2,31 балла) і реактивної (з 47,1±1,8 до 37,0±3,1 балла) тривожності.

Таким чином, у больних, перенесших ішемічний інсульт, Мелитор викликає виражений анксиолітичний ефект: зменшує симптоми тривоги в межах депресивного розладу.



С.М. Кузнецова

У пацієнтів статистично достовірно знизився рівень як психічної, так і соматичної складової тривоги. У больних, перенесших інсульт, під впливом прийому Мелитора збільшується рівень соціально-бытової активності за індексом Bartel з 78,3±2,4 до 91,5±1,8 балла, клінічно це проявляється підвищенням рухової активності і розширенням діапазону бытового самообслуговування, покращенням координації.

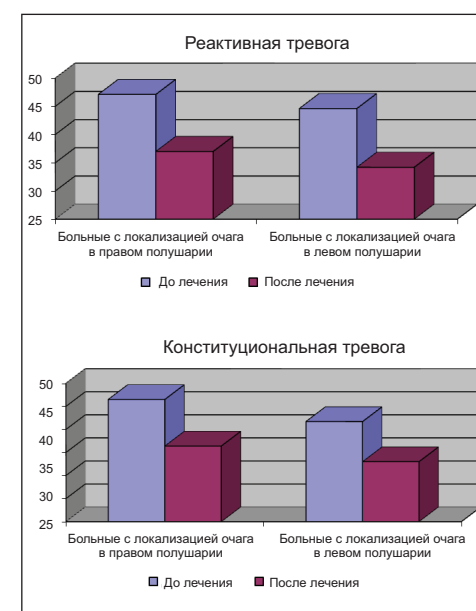


Рис. 1. Зміни показників тривоги у больних, перенесших ішемічний інсульт, до і після курсу терапії Мелитором, бали  
\*Статистично достовірні відмінності між показниками до і після лікування (p<0,05).

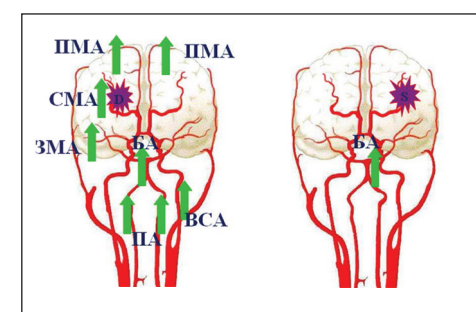


Рис. 2. Динаміка ЛССК у больних, перенесших ішемічний інсульт, під впливом терапії Мелитором

ПМА – передня мозгова артерія; СМА – середня мозгова артерія; ЗМА – задня мозгова артерія; ВСА – внутрішня сонна артерія; ПА – позвоночна артерія, БА – базиллярна артерія.

У больних, перенесших ішемічний інсульт, був проведений аналіз функціонального стану мозку (по показателям мозкового кровообігу і біоелектричної активності головного мозку) до і після курсового лікування препаратом Мелитор. Було виявлено, що у больних, перенесших інсульт, Мелитор покращує церебральну гемодинаміку, так як статистично достовірно збільшується лінійна систолічна швидкість кровотоку (ЛССК) в окремих судинах каротидного і вертебробазиллярного басейнів. Однак слід відзначити, що вплив препарату на швидкісні показники мозкового кровотоку має півшарні особливості (рис. 2).

Таблиця 1. Динаміка суб'єктивних скарг у больних, перенесших ішемічний інсульт, до і після курсу терапії Мелитором, %

Жалоби	Больні з локалізацією ішемічного очага в правому півшарі		Больні з локалізацією ішемічного очага в лівому півшарі	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Плохой сон	46,7	16,7	43,3	20
Нарушення уваги	40	20	40	16,7
Нарушення апетиту	43,3	26,7	40	23,3
Внутрішнє напруження	50	16,7	46,7	20
Головні болі	50	20	43,3	23,3
Фізична втомлюваність при ЛФК	50	20	46,7	16,7

Таблиця 2. Динаміка показників шкали депресії Гамільтона і геронтологічної шкали у больних, перенесших ішемічний інсульт, до і після курсу терапії Мелитором, бали

Шкали	Больні з локалізацією ішемічного очага в правому півшарі		Больні з локалізацією ішемічного очага в лівому півшарі	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Геронтологічна	15,1±1,3	7,1±1,8*	11,2±1,2	4,3±1,2*
Гамільтона	21,0±1,5	8,2±1,05*	19,0±1,2	7,4±1,0*

\*Статистично достовірні відмінності між показниками до і після лікування (p<0,05).

У больных, перенесших ишемический инсульт с локализацией ишемического очага в правом полушарии, статистически достоверно увеличивается ЛССК в правой СМА (до лечения –  $87,9 \pm 6,1$  см/с, после –  $103,7 \pm 6,5$  см/с), левой ВСА ( $61,9 \pm 1,7$  и  $70,8 \pm 2,2$  см/с соответственно), в двух ПА (пораженная: до лечения –  $36,1 \pm 1,5$  см/с, после –  $42,7 \pm 1,9$  см/с; интактная:  $38,2 \pm 1,9$  и  $45,7 \pm 2,3$  см/с соответственно), двух ПМА (пораженная: до лечения –  $80,8 \pm 9,2$  см/с, после –  $87,0 \pm 7,5$  см/с; интактная:  $75,2 \pm 2,0$  и  $87,7 \pm 7,1$  см/с соответственно) и БА (до лечения  $53,2 \pm 2,4$  см/с, после –  $61,0 \pm 3,4$  см/с). У левополушарных больных под влиянием приема Мелитора статистически достоверно увеличивается ЛССК только в сосудах вертебробазиллярного бассейна.

4. У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии более выражено, чем у больных с левополушарным инсультом, влияние Мелитора на церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга.

Вазоактивный эффект Мелитора обусловлен его уникальным механизмом действия. Являясь агонистом мелатонинных MT1 и MT2 рецепторов и антагонистом постсинаптических серотониновых 5HT2c рецепторов, Мелитор обладает способностью восстанавливать естественную суточную активность нейромедиаторных систем, вовлеченных в регуляцию тонуса сосудов головного мозга. Структура реорганизации интенсивности основных ритмов ЭЭГ под влиянием Мелитора у больных, перенесших инсульт, также имеет определенные полушарные особенности. У больных с правополушарным инсультом Мелитор снижает во всех областях двух полушарий интенсивность в диапазоне дельта- (максимум в лобной области пораженного полушария: до лечения –  $1,2 \pm 0,01$ , после –  $0,8 \pm 0,07$  мкВ) и тета-ритма (максимум в центральной области пораженного полушария: до лечения –  $1,2 \pm 0,01$ , после –  $0,9 \pm 0,01$  мкВ) на фоне повышения интенсивности альфа-1-ритма (максимум в центральной области пораженного полушария: до лечения –  $0,9 \pm 0,02$  и  $1,6 \pm 0,03$  мкВ соответственно) и частоты альфа-ритма (максимум в центральной области интактного полушария: до лечения –  $9,8 \pm 0,03$ , после –  $10,5 \pm 0,02$  Гц). У больных с левополушарным инсультом под влиянием Мелитора статистически достоверно повышается интенсивность только в диапазоне альфа-1 (максимум в лобной области интактного полушария: до лечения –  $1,1 \pm 0,01$ , после –  $1,5 \pm 0,01$  мкВ) и альфа-2-ритма (максимум центральной области пораженного полушария:  $0,6 \pm 0,01$  и  $1,5 \pm 0,04$  мкВ соответственно) в двух полушариях (рис. 3).

Таким образом, у больных, перенесших ишемический инсульт, Мелитор снижает уровень тревоги и депрессии, расширяет диапазон функциональной активности, улучшает церебральную гемодинамику и функционально-метаболические процессы в структурах, генерирующих биоэлектрическую активность головного мозга. У больных с локализацией инсульта в правом полушарии более выражено влияние Мелитора на мозговое кровообращение и биоэлектрическую активность головного мозга, что, вероятно, обусловлено полушарными особенностями морфофункциональной и биохимической асимметрии мозга.

#### Выводы

1. У больных, перенесших инсульт, курсовой прием (2 месяца) Мелитора в дозе 25 мг в сутки улучшает общее самочувствие, сон, уменьшает частоту и интенсивность головных болей, снижает уровень тревоги и депрессивности, расширяет диапазон социально-бытовой активности.

2. Влияние Мелитора на биоэлектрическую активность головного мозга у больных, перенесших атеротромботический инсульт в правой и левой гемисфере характеризуется снижением интенсивности

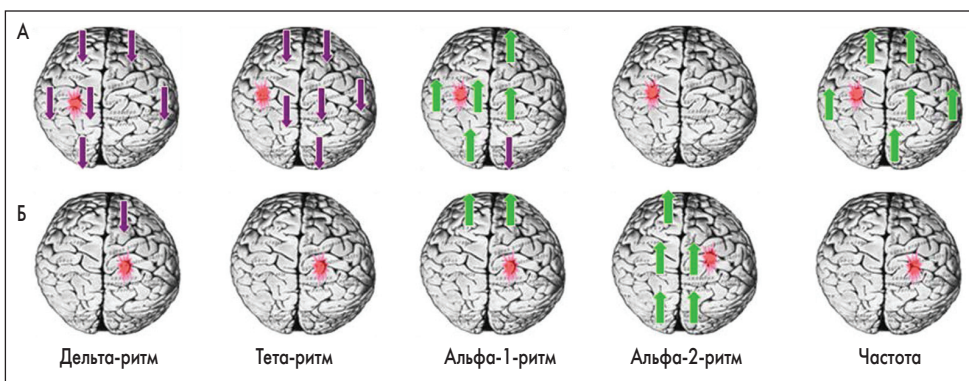


Рис. 3. Изменения интенсивности основных ритмов ЭЭГ у больных, перенесших ишемический инсульт, с локализацией очага в правом (А) и левом (Б) полушарии под влиянием Мелитора

в диапазоне медленных ритмов на фоне увеличения интенсивности и частоты альфа-ритма.

3. Мелитор улучшает церебральную гемодинамику у больных, перенесших ишемический инсульт, более выражено

у больных с правополушарным инсультом. При локализации ишемического очага в правой гемисфере увеличиваются скоростные показатели мозгового кровообращения в отдельных сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов. У больных с левополушарным инсультом под влиянием Мелитора статистически достоверно увеличивается ЛССК только в сосудах вертебробазиллярного бассейна.

4. У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии более выражено, чем у больных с левополушарным инсультом, влияние Мелитора на церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга.

Список литературы находится в редакции. 37



Самый эффективный и безопасный антидепрессант<sup>6,8</sup>

У меня плохое, подавленное настроение



Я плохо сплю  
Я часто плачу  
У меня снизился аппетит  
Я стал беспокойным, раздражительным

Быстрее и безопаснее<sup>7,8</sup>

- Улучшит сон
- Настроение и общее самочувствие
- Уменьшит пессимизм и постоянную усталость
- Избавит от тревоги

**Показания.** Лечение великих депрессивных эпизодов у взрослых. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата. Поражения функции печени (цирроз печени или активная фаза заболевания печени). Застосування у комбінації з високосективними СУРІА2 інгібіторами (ципрофлоксацин, флувоксамін). **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначений для перорального застосування у дорослих. Застосовувати незалежно від приймання їжі або під час їди. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Рекомендована доза становить 1 таблетку 25 мг 1 раз на добу, перед сном. Через 2 тижні після початку терапії, при необхідності покращення клінічного стану, дозу можна підвищити до 50 мг (2 таблетки препарату Мелітор®) одноразово перед сном. Усім пацієнтам необхідно проводити тести, які відображають функцію печінки: при ініціації лікування та потім періодично приблизно через 6 тижнів (кінець активної фази), через 12 тижнів та 24 тижнів (кінець фази підтримочної терапії) та у подальшому, коли це є клінічно необхідним (див. розділ «Особливості застосування»). При раптово виниклому агоністичному синдрому відміни не спостерігається. **Лікарські речовини.** Клінічні дослідження препарату Мелітор® (агомелатин) за участю більш ніж 3900 пацієнтів з депресією показали, що побічні явища зазвичай виникали під час перших 2 тижнів лікування та були слабко або помірно виражені. Найчастішими побічними явищами були нудота та запаморочення. Зазначені побічні явища зазвичай мали тимчасовий характер і, як правило, не вимагали припинення лікування. Застосовується тільки за призначенням лікаря. Інформація приведена в скороченні, більш детально інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Для додаткової інформації посетите сайт [www.servier.ua](http://www.servier.ua)

6. Karner S, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2010;20(suppl 3):S348-S349.

7. Малроєв С.А., Чабан О.С. «Восстановление дневной активности и социального функционирования пациента с депрессией – новая цель терапии?», Neuro News #3 (22) 2010, с. 80-86.

8. World Federation of Societies of Biological Psychiatry. World J Biol Psychiatry. 2007;2(2):137-164.

Самый эффективный и безопасный антидепрессант<sup>6,8</sup>  
1 таблетка однократно вечером

ТОВ «Сервіс Україна»  
01054, Київ, вул. Воробейська, 24. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40  
P/лi МОЗ України № UA/4972/01/01 от 19.08.2011