

# Постінсультна депресія: зв'язок із когнітивним відновленням

**Інсульт – одне з найпоширеніших цереброваскулярних захворювань, яке є причиною тривалих психічних розладів і фізичної інвалідності. Постінсультна депресія (ПІД) належить до досить частих нервово-психічних ускладнень у пацієнтів після інсульту. Механізм її розвитку притаманні складність, множинність і різноманітність процесів, що чинять серйозний вплив на якість життя та прогноз пацієнтів. Вважається, що до 2030 року депресія стане основною причиною глобального соціального тягаря хвороб у всьому світі (Herrman et al., 2019).**

Інсульт посідає третє місце за показником інвалідності та друге – серед причин смерті у всьому світі. Щороку налічується близько 16 млн випадків інсультів, серед яких 6 млн закінчуються летально і ще 5,5 млн хворих мають значний ступінь інвалідності, що призводить до негативних наслідків для здоров'я, соціального та економічного розвитку (Johnson et al., 2019). Пацієнти, які раніше перенесли інсульт, мають значно вищий ризик розвитку рецидиву (ВООЗ, 2022b). Прямі витрати на людину протягом року після інсульту становлять близько 58 200 доларів США (Rajic et al., 2019).

Одним із найпоширеніших симптомів психічних розладів після інсульту є депресія з прогнозованою поширеністю від 18 до 33% (Medeiros et al., 2002; Guo et al., 2022; Cai et al., 2019). Загалом для ПІД характерні легкі когнітивні порушення (ЛКП), зменшення рівня енергійності, апатія, розлади сну, зниження інтересу до життя, пасивність, песимістичні настрої й навіть випадки суїциду. ПІД призводить до рецидиву інсульту. Її непросто діагностувати, оскільки багато пацієнтів з інсультом мають когнітивні та мовленнєві порушення, що також перешкоджає їхній реабілітації. Крім того, ПІД є одним із вагомих чинників ризику довгострокових несприятливих наслідків для фізичного та психічного здоров'я пацієнтів після інсульту, що зумовлює зниження якості життя та підвищення показника смертності

(Schöttke et al., 2020; Stein et al., 2018). Як зазначають дослідники, психосоціальні чинники, пов'язані з інсультом, погіршують симптоми ПІД, негативно позначаються на повсякденному житті пацієнтів після інсульту (Gainotti et al., 1999; Tsouna-Hadjis et al., 2000; Malliarou et al., 2023).

## Роль ГАМК-ергічного дефіциту в етіології депресивних розладів

Після інсульту в тканинах головного мозку виникає гостра ішемія / гіпоксія, що призводить до дисфункції іонного транспорту та змін іонного гомеостазу, а також до порушення вивільнення та зворотного захоплення глутамату та перевантаження внутрішньоклітинним кальцієм, призводячи додатково до швидкого підвищення рівня глутамату в цереброспінальній рідині. Ці каскадні реакції зумовлюють загибель нейронів (Suzuki et al., 2022; Gruenbaum et al., 2020). Надмірне вивільнення глутамату може спричинити синаптичну ексайтотоксичність через загострення окислювального стресу та запалення. Медіатори запалення, своєю чергою, можуть перешкоджати рівням позаклітинного глутамату, знижуючи здатність мікроглії та астроцитів поглинати останній (Tomasetti et al., 2017; Nagoon et al., 2017). У багатьох дослідженнях повідомлялося про вищі рівні глутамату та його метаболітів як у крові, так і в спинномозковій рідині пацієнтів із ПІД, особливо у фронтальній корі (Madeira

et al., 2018; Sanacora et al., 2011). Є дані про те, що порушення виконавчої функції (незначний, але помітний когнітивний дефіцит у пацієнтів із ЛКП), залежить від рівня γ-аміномасляної кислоти (ГАМК). Зниження когнітивних функцій супроводжується витонченням кори головного мозку, яка має вищий рівень ГАМК, ніж біла речовина. Досліджуючи взаємозв'язки між рівнями ГАМК, товщиною кори та виконавчою функцією, встановлено, що нижчі рівні ГАМК у передній (ППК) та задній поясній корі (ЗПК) суттєво пов'язані з погіршенням виконавчої функції у пацієнтів із ЛКП (Xiaona et al., 2023). За даними дослідження, рівні ГАМК були чутливішими, ніж структурні зміни в ППК і ЗПК, як показники зниження виконавчої функції у пацієнтів із ЛКП. Ці результати підтверджують, що рівні ГАМК у ППК і ЗПК можуть слугувати потенційними діагностичними маркерами порушення виконавчої функції в разі ЛКП. Крім того, як зазначають дослідники, ГАМК і нейрони прилеглої ядра (NAc), які експресують рецептори дофаміну D1, модулюють стани свідомості (Luo et al., 2018). Більше також доказів, що вказують на зв'язок між великими депресивними розладами (ВДР) і різними типами ГАМК-ергічного дефіциту. ВДР супроводжується зниженою концентрацією в мозку інгібіторного нейромедіатора ГАМК, а також змінами субодиничного складу головних рецепторів (ГАМК-А-рецепторів), що опосередковують ГАМК-ергічне інгібування. Найпереконливіший доказ того, що ГАМК-ергічний дефіцит може призводити до розвитку депресивних розладів, базується на знижених даних рівнів ГАМК у плазмі та спинномозковій рідині або резекції кортикальної тканини пацієнтів із депресією. ГАМК-ергічне збудження незрілих нейронів у зубчастій звинині було ідентифіковано як ключовий механізм, що забезпечує трофічну підтримку та контролює дендритне дозрівання і виживання нейронів (Luscher et al., 2010). Власне, зниження активності ГАМК-ергічної системи відбувається за тривожних, рухових і когнітивних розладів, а також за хронічної ішемії мозку. Крім зниження активності гальмівного медіатора – ГАМК, при тривожних розладах та хронічному впливі стресових чинників спостерігається підвищення активності головного медіатора збудження в центральній нервовій системі (ЦНС) – глутамату.

Амінокислотні нейромедіатори можуть бути однаково залучені до розвитку ПІД. З огляду на це, корекція ГАМК-ергічних процесів у ЦНС та відновлення балансу між процесами гальмування і збудження є важливими аспектами ведення пацієнтів із психосоматичними та психовегетативними симптомами. Для цього нині застосовують ГАМК-ергічні засоби, що мають нейропротекторний (дуже важливо в разі інсульту) та виразний інтелектуально-мнестичний ефекти, а також кофактори синтезу ГАМК (вітамін B6 і магній). Унікальним у цьому відношенні є комплекс **Гамалате В6**, що являє собою багатокомпонентну комбінацію, до складу якої входять ГАМК, γ-аміно-β-оксимасляна кислота, магнію глутамату гідробромід і вітамін B6. Гамалате В6 поєднує чотири природні метаболіти мозку, які допомагають регулювати фізіологічні процеси перезбудження. Вказаний препарат чинить мультимодальну дію із взаємопотенційовальним ефектом компонентів: подвійну ноотропну дію, антигіпоксичну, вазотропну, одночасно протитривожну та антидепресивну, а також помірну антиконвульсивну.

## Нейрозапалення

Нейрозапалення, що супроводжує інсульт, визначається як активація імунної системи, призводить до депресивного фенотипу, якому

притаманна тяжка симптоматика та підвищення показника захворюваності та смертності (Maes et al., 2012). Крім того, нейрозапалення пов'язане з негативним прогнозом, стійкістю до лікування та погіршенням якості життя. Велика кількість доказів підтверджує позитивний зв'язок між високими концентраціями запальних цитокінів у сироватці крові та спинномозковій рідині (СМР), тяжкістю депресії та резистентністю до лікування (Osimo et al., 2019). Цитокіни – це сигнальні молекули, які регулюють імунну систему і можуть активувати або пригнічувати запалення. Прозапальні цитокіни проходять через гематоенцефалічний бар'єр або виробляються нейронними клітинами, порушуючи регуляцію нейротрансмісії та нейрохем (Miller et al., 2013). Дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами призводить до розвитку депресії. Так, за даними метааналізу, пацієнтів, які стадають на депресію, мають підвищені рівні сироваткових прозапальних (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12, TNF-α) та знижені протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10, трансформувальний фактор росту [ТФР]-β1) порівняно з особами без депресії (Osimo et al., 2020). Запалення як невід'ємний патологічний компонент когнітивних розладів і церебральної ішемії зумовлює прогресування нейродегенерації. Власне, за церебральної ішемії запальні реакції охоплюють астроцитоз і мікрогліоз, посилення вивільнення запальних цитокінів і ядерного фактора каппа В (NFκB). Нормалізація імунних сигналів, експресії цитокінів і нітрооксидантного балансу зменшує тяжкість депресії (Gazal et al., 2013).

## Ризик геморагічного інсульту

Депресія не лише пов'язана з багатством захворюваннями, а й сама собою може бути незалежним чинником ризику розвитку внутрішньомозкового крововиливу (Pan et al., 2011). Крім того, дані обсерваційних досліджень свідчать про підвищений ризик внутрішньочерепного крововиливу (ВМК) у пацієнтів, які отримують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), які є першою лінією терапії за депресії. Під час аналізу даних двадцяти чотирьох обсерваційних та трьох рандомізованих досліджень (4 844 090 пацієнтороків спостереження) було виявлено, що ті, хто приймав СІЗС, мали підвищений ризик ВМК порівняно з контрольною групою (відносний ризик 1,26; 95% ДІ 1,11-1,42) (Jensen et al., 2019).

Оптимальна корекція нейрозапалення, зважаючи на ризик розвитку геморагічних ускладнень у пацієнтів із ПІД, потребує застосування ефективних лікарських засобів. Сьогодні одним із таких препаратів, похідним саліцилової кислоти, є **Трифлузал** – антиагрегант із меншим ризиком геморагічних ускладнень, чинить позитивний вплив на нейрозапалення і запобігає прогресуванню когнітивних розладів завдяки зменшенню рівнів прозапальних IL-1β і TNF-α. Лікування трифлузалом також посилює експресію c-fos і BDNF, яка лежить в основі молекулярного механізму пластичності нейронів (Gómez-Isla et al., 2008). Трифлузал має нейропротекторний ефект, зокрема за ішемічних пошкоджень мозку в тварин його активний метаболіт 2-гідрокси-4-трифторметил-бензойна кислота (ГТБ) значно зменшував зону інфаркту, спричиненого оклюзією середньої мозкової артерії, підвищував моторну активність та сприяв усуненню неврологічного дефіциту. Це пов'язано з протизапальною дією ГТБ унаслідок пригнічення активації мікроглії та експресії прозапальних цитокінів у ділянці ішемії (Kim et al., 2017). Важливою перевагою трифлузалу є відсутність міжлікарської взаємодії.

На фармацевтичному ринку України трифлузал представлений препаратом **Дісгрен** (виробник: Х. Уріак і Компанія, С.А., Іспанія) у капсулах по 300 мг. Сучасна фармакологія має широкий спектр препаратів для лікування ПІД, що є поширеним ускладненням після інсульту. Моноамінові нейротрансмітери та запальні цитокіни є важливими патогенетичними механізмами розвитку ПІД. Застосування препаратів **Гамалате В6** і **Трифлузал (Дісгрен)** забезпечує можливість нейровідновлення та зменшення розвитку фатальних ускладнень у пацієнтів із ПІД.

Підготувала Людмила Суржко

# Гамалате® В6

## Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну



**Гамалате В6**  
20 таблеток, вкритих оболонкою. / 20 таблеток, покритих оболонкою.

Для орального застосування. / Для орального призначення.

**ferrер**

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

В6

МГГ

ГАМК

ГАБОМ

Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. Показання. Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами: емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астенії; низької здатності до адаптації. Побічні реакції. При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції доз. Не виключена поява алергічних реакцій. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, γ-аміномасляна кислота; гостра ниркова недостатність; піридоксин гідрохлорид; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики