

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭСЦИТАЛОПРАМА В ТЕРАПИИ ОРГАНИЧЕСКОГО
ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННОГО С СОСУДИСТЫМ
ЗАБОЛЕВАНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА***Алексей Александрович Прибытков**Пензенский институт усовершенствования врачей,
440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8а, e-mail: pribytkov@bk.ru*

Реферат. Проведено открытое 6-недельное исследование эффективности эсциталопрама в терапии депрессивных расстройств, обусловленных сосудистым заболеванием головного мозга у 38 пациентов в возрасте от 54 до 73 лет. Установлена положительная динамика в виде статистически значимого улучшения состояния пациентов и редукции депрессивных расстройств начиная со второй недели лечения. Через 6 недель терапевтический ответ отмечался у 77,8% пациентов, 58,3% достигли ремиссии. Эсциталопрам может быть рекомендован для терапии органических депрессивных расстройств.

Ключевые слова: органическое депрессивное расстройство, эсциталопрам, цереброваскулярные заболевания, сосудистая депрессия.

**ESCITALOPRAM'S EFFICACY IN TREATING ORGANIC
DEPRESSIVE DISORDER ASSOCIATED WITH
CEREBROVASCULAR DISEASES***Aleksey A. Pribytkov*

Penza institution of advanced medical studies of the Ministry of Public Health of Russian Federation, 440060, Penza, Stasova street, 8a, e-mail: pribytkov@bk.ru

An open-label 6-week trial of the escitalopram's efficacy in treating depressive disorders associated with cerebrovascular diseases was conducted in 38 patients aged 54-73 years. The improvement was determined in the form of statistically significant amelioration of the patients' signs (CGI) and reduction of the depressive disorders (MADRS) starting from the second week of treatment. In a 6-week period 77,8 % of the patients responded to the therapy whereas, 58,3 % – reached the state of remission. Escitalopram can be recommended for the organic depressive disorder treatment.

Key words: organic depressive disorder, escitalopram, cerebrovascular diseases, vascular depression.

Депрессивные расстройства занимают одно из ведущих мест в структуре психических нарушений. В странах Европы годовая распространенность депрессий достигает 6,9%, уступая лишь тревожным и инсомническим расстройствам [23]. Депрессивные расстройства нередко сопутствуют соматической патологии. В частности, установлена высокая частота депрессий у пациентов с цереброваскулярной патологией (хроническая ишемия мозга, острые нарушения мозгового кровообращения) [1, 2, 5].

Изучение депрессивных состояний с манифестацией в позднем возрасте на фоне сосудистой патологии привело к формированию концепции «сосудистой депрессии» [4]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность сосудистой депрессии у лиц старше 50 лет достигает 3,4% и составляет пятую часть всех депрессивных состояний у взрослых [8]. В настоящее время отсутствует единство взглядов в подходах к диагностике депрессивных расстройств, развивающихся на фоне сосудистой патологии головного мозга [21]. Тем не менее имеется ряд признаков, позволяющих обосновать выделение сосудистой депрессии в отдельную категорию депрессивных расстройств [16, 19, 20, 21]. Существуют следующие диагностические критерии сосудистой депрессии: дебют преимущественно в пожилом возрасте, признаки диффузного билатерального ишемического поражения подкоркового белого вещества (по данным МРТ), наличие заболеваний, приводящих к поражению сосудов головного мозга, меньшая выраженность тоски с преобладанием проявлений ангедонии и апатии, сочетание проявлений депрессии с когнитивными нарушениями [4, 10, 16, 19, 21].

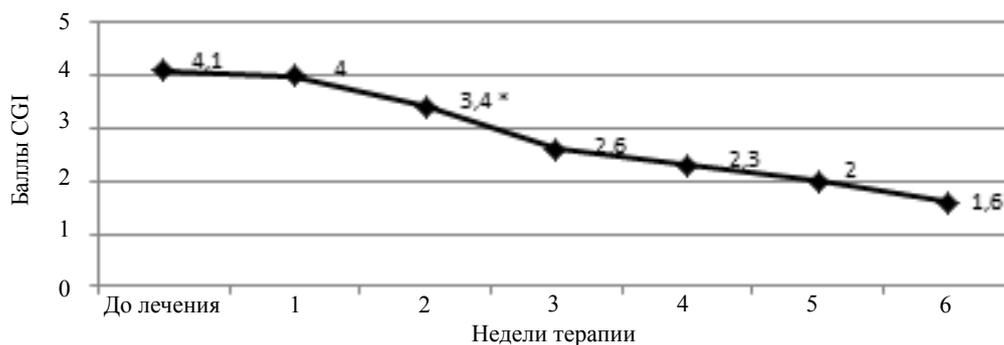
Вопросы терапии депрессивных расстройств, развивающихся у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, изучены недостаточно. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в настоящее время рассматриваются как препараты выбора для терапии депрессии у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (в т.ч. при постинсультных депрессиях) по причине клинической эффективности и хорошей переносимости [13]. В ряде исследований отмечено снижение риска кардиоваскулярных нарушений у больных старшего возраста, получающих терапию СИОЗС по поводу депрессивных расстройств. Кроме того, установлено, что трициклические антидепрессанты не обладают подобным эффектом [12, 22].

Мета-анализ 52 исследований эффективности СИОЗС у больных, перенесших инсульт, выявил благоприятное влияние терапии в виде снижения инвалидности, уменьшения неврологических нарушений, редукции депрессивных и тревожных расстройств [14]. Применение антидепрессантов указанной группы рассматривается как одно из направлений оптимизации терапии в постинсультном периоде [7]. Нейропротекторный эффект эсциталопрама (способность

предотвратить гибель нейронов, находящихся в состоянии ишемии) выявлен в экспериментах на животных. Предполагается, что это связано с повышением уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а также снижением активации микроглии и окислительного стресса [11]. В клинических исследованиях пациентов с депрессивными расстройствами установлена нормализация концентрации BDNF в процессе терапии эсциталопрамом [6, 18]. Дополнительный нейротрофический эффект эсциталопрама может обеспечить преимущества препарата в терапии патологии, обусловленной цереброваскулярными нарушениями. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании установлено положительное влияние эсциталопрама на когнитивные функции пациентов, перенесших инсульт и не обнаруживающих признаков депрессии. Авторами сделан вывод об улучшении когнитивных процессов под воздействием препарата, причем указанный эффект не зависит от наличия депрессии [9]. В ряде исследований получены данные о возможности использования эсциталопрама для профилактики аффективных нарушений после перенесенного инсульта. Установлено, что терапия данным препаратом в постинсультном периоде приводит к редукции депрессивных расстройств, апатии и когнитивных нарушений у пациентов [3, 15, 17].

Эсциталопрам назначался однократно в сутки в дозе 10 мг. В данном исследовании использовался оригинальный эсциталопрам – ципралекс (производства компании H.Lundbeck A/S). При недостаточной эффективности терапии в течение трех недель дозу препарата увеличивали до 20 мг/сут. Для пациентов в возрасте старше 65 лет доза эсциталопрама не превышала 10 мг/сут. В случае выраженных симптомов тревоги или инсомнии допускалось назначение анксиолитической терапии (бензодиазепиновых транквилизаторов, за исключением алпразолама). Продолжительность назначения анксиолитиков составляла не более трех недель. Все пациенты на момент начала лечения не принимали каких-либо психофармакологических препаратов. Эсциталопрам в суточной дозе 10 мг на протяжении всего исследования получали 28 (77,8%) пациентов, дозу до 20 мг/сут повысили у 8 (22,2%). Дополнительная анксиолитическая терапия была назначена 14 (38,9%) пациентам. Продолжительность терапии бензодиазепинами составляла от 1 до 3 недель.

Состояние пациентов оценивали на момент включения в исследование (до начала терапии) и в дальнейшем еженедельно в течение 6 недель. О динамике тяжести состояния пациентов судили по шкале общего клинического впечатления (оценка тяжести состояния – CGI-S и оценка улучшения состояния – CGI-I).



* $p < 0,05$

Рис. 1. Динамика тяжести состояния больных.

Целью настоящего исследования являлось изучение клинической эффективности эсциталопрама в терапии органического депрессивного расстройства. Проводилось открытое исследование длительностью 6 недель. Выборка составила 38 пациентов в возрасте от 54 до 73 лет (средний возраст – $60,7 \pm 5,3$ года), среди них было 25 (65,8 %) женщин и 13 (34,2%) мужчин. Критерии включения: наличие диагностической оценки непсихотического депрессивного расстройства в связи с сосудистым заболеванием головного мозга (F06.361), информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: депрессивный эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами, наличие актуальных суицидальных тенденций, декомпенсированные соматические заболевания, злоупотребление психоактивными веществами, хронические психические заболевания (биполярное аффективное расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство, шизофрения, умственная отсталость). Полностью прошли курс терапии 36 (94,7%) больных, по причине побочных эффектов выбыли 2 человека.

Выраженность депрессивных расстройств определяли с помощью шкалы депрессии Монтгомери–Асберг (MADRS). В процессе лечения регистрировали нежелательные явления с оценкой их тяжести. Для статистического анализа динамики показателей внутри группы в процессе терапии использовали знаковый ранговый критерий Уилкоксона, полученных результатов – пакет прикладных программ Statistica 10.0.

Динамика тяжести состояния пациентов (оценка по шкале общего клинического впечатления CGI-S) представлена на рис. 1.

При анализе тяжести состояния пациентов по шкале общего клинического впечатления (CGI) установлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение выраженности психических расстройств на 2-й неделе терапии с непрерывным улучшением состояния вплоть до последней 6-й недели ($p = 0,0000$).

Изменение выраженности депрессивных расстройств (оценка по шкале Монтгомери–Асберг) показано на рис. 2.

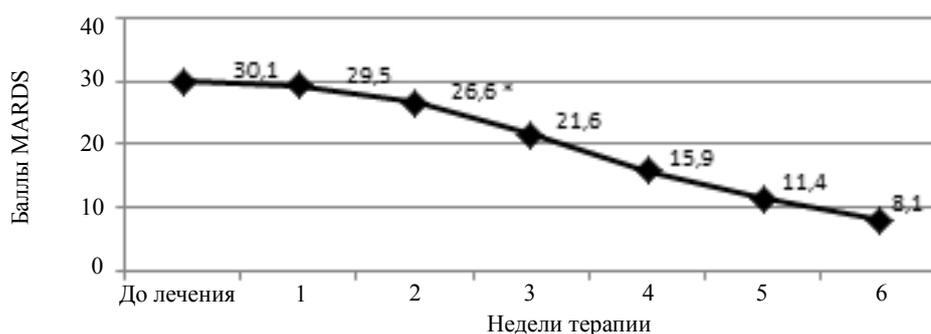
* $p < 0,03$

Рис. 2. Динамика выраженности депрессивных расстройств.

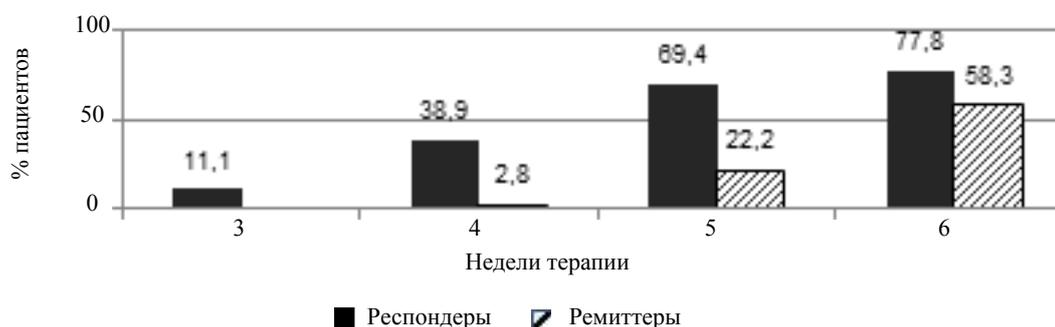


Рис. 3. Ответ на терапию и ремиссия.

Статистически значимое ($p < 0,03$) снижение выраженности депрессивных расстройств по сравнению с показателями до лечения (30,1 балла) отмечалось на 2-й неделе терапии. На протяжении всего исследования прослеживалась редукция средних значений выраженности симптомов депрессии, и к концу исследования средний балл составил 8,1 (статистически значимо по сравнению с исходными показателями, $p=0,0000$).

Критерием терапевтического ответа в данном исследовании считались снижение исходного балла MADRS на 50% и более и показатель по шкале CGI-I в 2 балла, что означало «значительное улучшение» или в 1 балл – «очень значительное улучшение». К пациентам, достигшим ремиссии, были отнесены больные с показателем шкалы MADRS менее 8 баллов. Динамика респондеров (отвечивших на терапию) и ремиттеров (достигших ремиссии) приведена на рис. 3.

В соответствии с полученными данными и принятыми в исследовании критериями ответ на терапию отмечался с 3-й недели лечения. К концу исследования число респондеров составило 77,8%, ремиттеров – 58,3%.

Нежелательные лекарственные реакции в процессе терапии эсциталопрамом были выявлены у 7 (18,4) пациентов: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и ощущения дискомфорта в эпигастральной области – у 4 (10,5 %), усиление тревоги – у 3 (7,9 %), нарушение сна – у 3 (7,9 %), сексуальная дисфункция – у 2 (5,3 %). Выраженность нежелательных явлений оценивалась следующим образом: 0 баллов – отсутствие симптомов, 1 – незначительная выраженность, 2 – легкая, 3 – умеренная, 4 – значительная, 5 – крайняя. У 2 больных выраженность побочных эффектов (усиление тревоги, нарушение

сна, гастроинтестинальные нарушения) оказалась значительной и привела к их выбыванию из исследования. Выраженность побочных эффектов в одном наблюдении была оценена как умеренная, в 2 – легкая и в 2 – незначительная.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало эффективность эсциталопрама в терапии органических депрессивных расстройств, связанных с поражением сосудов головного мозга.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрина П.И., Арьев А.Л., Титков Ю.С. Депрессивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. 2012. № 2. С. 290–292.
2. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике / Результаты программы КОМПАС // Кардиология. 2004. № 1. С. 48–54.
3. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В. Применение эсциталопрама для профилактики синдрома депрессии и когнитивных нарушений в остром периоде инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 2. С. 16–22.
4. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C. et al. «Vascular depression» hypothesis // Arch. Gen. Psychiatry. 1997. Vol. 54, № 10. P. 915–922.
5. Broomfield N.M., Quinn T.J., Abdul-Rahim A.H. et al. Depression and anxiety symptoms post-stroke/TIA: prevalence and associations in cross-sectional data from a regional stroke registry // BMC Neurol. 2014. Vol. 14. P. 198.

6. Cattaneo A., Bocchio-Chiavetto L., Zanardini R. et al. Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 13. № 1. P. 103–108.

7. Chollet F. Selective serotonin reuptake inhibitors may be helpful in most patients with stroke // *Stroke.* 2012. Vol. 43, № 11. P. 3150–3151.

8. González H.M., Tarraf W., Whitfield K., Gallo J.J. Vascular depression prevalence and epidemiology in the United States // *J. Psychiatr. Res.* 2012. Vol. 46, № 4. P. 456–461.

9. Jorge R.E., Acion L., Moser D. et al. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010. Vol. 67, № 2. P. 187–196.

10. Krishnan K.R., Taylor W.D., McQuoid D.R. et al. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression // *Biological Psychiatry.* 2004. Vol. 55. P. 390–397.

11. Lee C.H., Park J.H., Yoo K.Y. et al. Pre- and post-treatments with escitalopram protect against experimental ischemic neuronal damage via regulation of BDNF expression and oxidative stress // *Exp. Neurol.* 2011. Vol. 229, № 2. P. 450–459.

12. Lee Y.C., Lin C.H., Lin M.S. et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants on cerebrovascular events: a nationwide population-based cohort study // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013. Vol. 33, № 6. P. 782–789.

13. Mavrides N., Nemeroff C. Treatment of depression in cardiovascular disease // *Depress. Anxiety.* 2013. Vol. 30, № 4. P. 328–341.

14. Mead G.E., Hsieh C.F., Lee R. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis // *Stroke.* 2013. Vol. 44, № 3. P. 844–850.

15. Mikami K., Jorge R.E., Moser D.J. et al. Prevention of poststroke apathy using escitalopram or problem-solving therapy // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2013. Vol. 21, № 9. P. 855–862.

16. Pimontel M.A., Reinlieb M.E., Johnert L.C. et al. The external validity of MRI-defined vascular depression // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2013. Vol. 28, № 11. P. 1189–1196.

17. 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. Vol. 299, № 20. P. 2391–2400.

18. Serra-Millàs M., López-Vilchez I., Navarro V. et al. Changes in plasma and platelet BDNF levels induced by S-citalopram in major depression // *Psychopharmacology (Berl).* 2011. Vol. 216, № 1. P. 1–8.

19. Sneed J.R., Roose S.P., Sackeim H.A. Vascular depression: A distinct diagnostic subtype? // *Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 60, № 12. P. 1295–1298.

20. Sneed J.R., Rindskopf D., Steffens D.C. et al. The vascular depression subtype: evidence of internal validity // *Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 64, № 6. P. 491–497.

21. Sneed J.R., Culang-Reinlieb M.E. The vascular depression hypothesis: an update // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2011. Vol. 19, № 2. P. 99–103.

22. Stewart J.C., Perkins A.J., Callahan C.M. Effect of collaborative care for depression on risk of cardiovascular events: data from the IMPACT randomized controlled trial // *Psychosom. Med.* 2014. Vol. 76, № 1. P. 29–37.

23. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011. Vol. 21, № 9. P. 655–679.

REFERENCES

1. Kudrina P.I., Ar'ev A.L., Titkov Yu.S. *Uspekhi gerontologii.* 2012. № 2. 290–292. (in Russian)
2. Oganov R.G., Ol'binskaya L.I., Smulevich A.B. et al. *Kardiologiya.* 2004. № 1. 48–54. (in Russian)
3. Khasanova D.R., Zhitkova Yu.V. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2013. № 2S. 16–22. (in Russian)

Поступила 13.08.15.