

П. И. Пилипенко, Е. Р. Мордвинцева

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОАКСИЛА (ТИАНЕПТИНА) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕПРЕССИИ

ФПК и ППВ ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет

Обследован 31 больной (в возрасте 45-80 лет) с постинсультной депрессией, развившейся на 2-3-м месяце после ишемического инсульта. Диагноз депрессии был выставлен согласно критериям МКБ 10 и с помощью шкалы Гамильтона со значением более 12. Коаксил (Тианептин) назначался 3 раза в день в дозе 12,5 мг. Динамика аффективных нарушений оценивалась с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии и шкалы депрессии Гамильтона. Антидепрессивный эффект отмечен в 93 % случаев после 6-недельного курса терапии. Не было зарегистрировано появления значимых жалоб, нежелательных явлений или ухудшения самочувствия на фоне приема Коаксила. Таким образом, Коаксил (Тианептин) безопасен и эффективен при лечении постинсультной депрессии.

Ключевые слова: депрессия, инсульт, антидепрессанты, Коаксил (Тианептин).

Повышение интереса к проблеме депрессии после инсульта обусловлено появлением все большего количества исследований, доказывающих, что постинсультная депрессия (ПИД) влияет на исходы инсульта. Известно, что ПИД ухудшает прогноз восстановления утраченных функций [1], повышает относительный риск смертности [2], а также ухудшает качество жизни пациентов [3]. Присутствие пяти или больше признаков депрессии связано с повышением относительного риска постинсультной смертности на 66 % [4]. Трайл MRFIT, опубликованный в журнале «Stroke» в 2005 г., показал, что депрессия независимо ассоциируется с общей смертностью и смертностью от кардиоваскулярных заболеваний (в частности, с постинсультной смертностью) в течение 18 лет наблюдения [5]. Исследование Kenji Nagushima, опубликованное в 2007 г., доказало, что назначение антидепрессантов после инсульта на 6 недель улучшало когнитивные функции у пациентов спустя 2 года независимо от эффективности лечения депрессии [6].

Депрессия рассматривается не только как прогностически неблагоприятное после инсульта расстройство, но и как фактор риска кардиоваскулярных заболеваний [7]. При проспективном наблюдении обнаружено: депрессивные симптомы увеличивают 10-летний относительный риск последующего ишемического инсульта в два раза [8].

Целью исследования является оценка эффективности и безопасности 6-недельного курсового применения селективного стимулятора обратного захвата серотонина Коаксила (Тианептина) при лечении депрессивных расстройств у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Материалы и методы

Проведено открытое, клинически контролируемое проспективное исследование безопасности и эффективности Коаксила (Тианептина) при лечении постинсультной депрессии. В остром периоде инсульта нами было обследовано 278 пациентов – потенциальных участников исследования с впервые развившимся ишемическим инсультом (рис. 1). 161 пациент не подвергся тестированию на депрессию в связи с наличием



Рис 1. Состав участников исследования

следующих состояний: моторной афазии, умеренных и тяжелых когнитивных нарушений (оценка по MMSE < 24), нарушения сознания, сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, отсутствия данных нейровизуализации. Скрининг на наличие депрессивных нарушений в остром периоде инсульта был проведен среди 117 пациентов (использовалась шкала депрессии Гамильтона).

Из 117 пациентов 34 были исключены вследствие наличия депрессивных нарушений в анамнезе. Оставшиеся 83 пациента были обследованы на наличие депрессии спустя 2-3 мес после инсульта. В результате у 31 больного выявлены депрессивные нарушения; были выставлены следующие диагнозы согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра: депрессивный эпизод легкой степени (F 32.0), депрессивный эпизод умеренной степени (F 32.1). В исследование включены лица мужского и женского пола в возрасте от 45 до 80 лет (средний возраст $61 \pm 1,55$ лет). Артериальная гипертензия была диагностирована у всех пациентов, инфаркт миокарда ранее перенесли двое больных, инсулиннезависимым сахарным диабетом типа 2 страдали 5 пациентов. Эти пациенты ранее никогда не принимали антидепрессанты, данный депрессивный эпизод был первым в жизни. В качестве вторичной профилактики инсульта пациенты получали аспирин (125 мг в сутки), гипотензивную терапию.

Коаксил назначался в фиксированной дозе 37,5 мг в сутки, по 1 таблетке 12,5 мг 3 раза в день в течение 6 недель. Оценка состояния проводилась в 0-й день (до назначения препарата) — визит 1, затем через 3 недели — визит 2 и через 6 недель (окончание приема препарата) — визит 3. Через 3 мес после окончания лечения все пациенты вновь посещали исследователя — визит 4.

В ходе наблюдения выраженность депрессивной симптоматики регистрировали с помощью шкалы Гамильтона для депрессии (HDRS) (1, 3, 4-й визиты), госпитальной шкалы самооценки тревоги и депрессии (HADS) (1-4-й визиты), тяжесть неврологических симптомов оценивали с помощью скандинавской шкалы инсульта (SSS) (1-4-й визиты), динамику повседневной активности — по индексу Бартела (1, 3, 4-й визиты), когнитивный статус — с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) (1, 3, 4-й визиты).

Эффективность Тианептина (первичные критерии эффективности) верифицировалась статистически значимым снижением общей суммы баллов по шкале депрессии Гамильтона. Регистрировались также клинические признаки редукции аффективных расстройств. При каждом обращении больного (1-4-й визиты) измерялись артериальное давление и пульс, регистрировались данные об изменениях в дозировках препаратов для коррекции артериального давления, сахара крови, оценивались жалобы пациента с фиксацией всех нежелательных явлений с указанием времени их возникновения и продолжительности. К таким явлениям относили любое нежелательное (с медицинской точки зрения) событие, произошедшее с получавшим исследуемый препарат больным, независимо от его причинной связи с приемом препарата. Все нежелательные явления в случае их возникновения регистрировались при каждом визите и прослеживались до тех пор, пока они не исчезали или не были адекватно объяснены, даже после завершения больным приема исследуемого препарата.

При проведении исследования всегда имелось информированное согласие больного, при этом не нарушались этические нормы проводимых клинических испытаний.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью компьютерной программы SPSS version 11.0 for Windows. Достоверность результатов оценивалась по критериям Манна – Уитни и Вилкоксона для непараметрических выборок. Непараметрический знаковый тест использовался для расчета взаимосвязи нежелательных явлений с приемом препарата. Достоверность различий считалась установленной при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование эффективности и безопасности Коаксила при лечении ПИД закончили 29 пациентов. Из исследования на первой неделе выбыли два пациента (один в связи с повторным ишемическим инсультом, вторая пациентка отказалась от участия). Мужчин в группе 15 человек, женщин — 14 человек.

1. Клиническая характеристика инсульта. Ишемический инсульт в правом каротидном бассейне был диагностирован у 13 пациентов, в левом — у 10 пациентов, вертебро-базилярном — у 6 больных. Неврологические симп-

Таблица 1

Неврологические симптомы инсульта

Ведущий синдром	Абс.	%
Бульбарный синдром	1	3,45
Левосторонний гемипарез	13	44,83
Правосторонний гемипарез	7	24,13
Правосторонний гемипарез, афазия	3	10,34
Левосторонний гемипарез, мозжечковая атаксия	1	3,45
Левосторонний гемипарез, гемианопсия	1	3,45
Мозжечковая атаксия	2	6,90
Правосторонний гемипарез, бульбарный синдром, мозжечковая атаксия	1	3,45

томы, выявленные у пациентов, представлены в табл. 1. Очаговая неврологическая симптоматика преобладала над общемозговой.

Минимальный неврологический дефицит (оценка по SSS 58 баллов) был выявлен у 6 пациентов, легкие неврологические нарушения (оценка по SSS 47-57 баллов) — у 21 пациента, умеренные нарушения (оценка по SSS 36-46 баллов) — у 1 пациента, грубые нарушения (оценка по SSS 35 баллов и ниже) — у 1 пациента. На рис. 2 показано, что в исследовании преобладали больные с легкими неврологическими нарушениями.

2. Результаты клинико-психического обследования. Со стороны аффективной сферы у пациентов наиболее часто наблюдались такие признаки депрессии, как снижение настроения, повышенная утомляемость, сниженная способность к сосредоточению внимания, пессимизм в отношении будущего, нарушения сна. На первом плане стояла гипотимия с тревогой, обостренным самонаблюдением, тщательной регистрацией малейших признаков телесного неблагополучия. Аффективные проявления сочетались в таких случаях с соматовегетативными проявлениями,

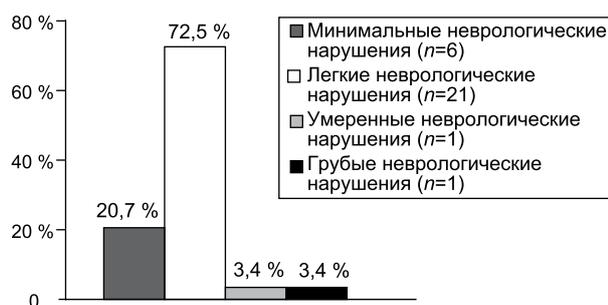


Рис. 2. Тяжесть неврологической симптоматики

болями различного характера. Депрессивные симптомы у большинства пациентов сочетались с тревожными опасениями повторного инсульта и смерти.

Клинически уже на третьей неделе лечения Коаксилом у большинства больных отмечено улучшение состояния: в первую очередь уменьшались тревога при отсутствии седативного эффекта, затем проявилось собственно тимо-аналептическое, а несколько позднее (к шестой неделе) — активизирующее действие препарата. Улучшилось настроение, регрессировали ощущения безысходности, пациенты становились активнее, охотнее беседовали с врачом, улучшался ночной сон, постепенно восстанавливался интерес к привычному кругу занятий, повышалась переносимость нагрузок. Наличие выраженного анксиолитического эффекта, проявлявшегося с первых дней терапии, позволило избежать дополнительного назначения транквилизаторов, что особенно важно для пожилых людей.

В процессе лечения установлено соответствие клинической динамики и показателей психического состояния пациентов по шкале Гамильтона (HDRS) и самооценочной госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Эффект имел место уже на 3-й неделе лечения, нарастал равномерно и поступательно. Как показано на рис. 3, на визите 2 было зафиксировано снижение средних показателей по госпитальной шкале тревоги и депрессии с 7,55 до 4,55 баллов по подшкале тревоги, с 9,5 до 5,72 баллов по

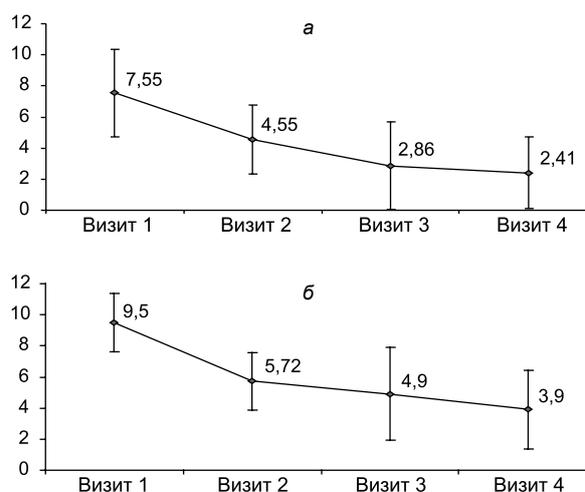


Рис. 3. Динамика показателей госпитальной шкалы депрессии и тревоги на фоне терапии: а — подшкала тревоги (M±σ); б — подшкала депрессии (M±σ)

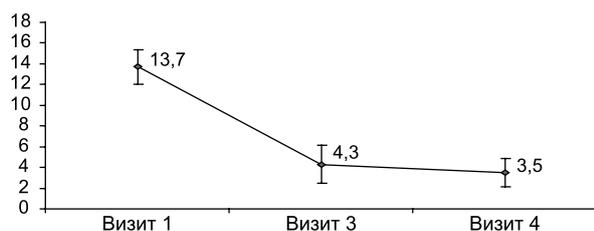


Рис. 4. Динамика показателей шкалы депрессии Гамильтона на фоне терапии ($M \pm \sigma$)

подшкале депрессии ($p < 0,001$). На визите 3 (рис. 3, 4), при окончании приема препарата, зафиксировано статистически значимое снижение показателей оценки как по шкале депрессии Гамильтона, так и по HADS ($p < 0,001$).

В конце лечения клиническая ремиссия депрессии наблюдалась у 27 пациентов (93 %). У 2 больных сохранялись симптомы депрессии. Им было рекомендовано продолжить прием Коаксила в течение 2 мес. На визите 4 критериям диагноза депрессии не отвечал ни один пациент ($p < 0,001$). Следовательно, Коаксил проявлял отсроченное антидепрессивное действие, что соответствует данным литературы о сроках и патогенетических механизмах лечения депрессивных нарушений.

При анализе жалоб, предъявляемых больными на приеме, получены следующие результаты: на визите 2 на фоне приема Коаксила статистически значимо уменьшились головокружение и головная боль ($p < 0,01$), общая слабость ($p < 0,05$). На визите 3 сохранялась тенденция к уменьшению числа жалоб на головную боль ($p < 0,05$) и головокружение ($p < 0,01$). Значительно уменьшилась общая слабость ($p < 0,05$), уровень тревожности ($p < 0,05$). Отмена Коаксила по окончании курса терапии не повлияла на характер жалоб пациентов на визите 4 по сравнению с визитом 3. На визите 4 по сравнению с визитом 1 значимо уменьшились головокружение ($p < 0,05$), общая слабость ($p < 0,001$), раздражительность ($p < 0,05$), тревожность ($p < 0,0001$).

Не было зарегистрировано появления значимых жалоб, нежелательных явлений или ухудшения самочувствия на фоне приема Коаксила. В начале терапии Коаксилом двое пациентов отмечали появление сонливости после приема препарата, но данные симптомы были кратковременными и самостоятельно регрессировали при продолжении лечения. Не было зарегист-

рировано статистически достоверных изменений АД и пульса на фоне приема Коаксила. Не было зафиксировано геморрагических осложнений у пациентов после ишемического инсульта на фоне приема Коаксила.

В когнитивном статусе у пациентов не было обнаружено статистически достоверных изменений. При включении средний балл по шкале MMSE составил 28,79, на визите 3 — 28,79, на визите 4 — 28,9 ($p = 0,45$). В процессе терапии Коаксилом наблюдалась положительная динамика в неврологическом статусе. Средняя оценка по скандинавской шкале тяжести инсульта при визите 1 составила 53,03 балла, к визиту 2 она увеличилась до 54,4 баллов ($p < 0,01$), к визиту 3 показатели выросли до 55,24 баллов ($p < 0,001$), а на визите 4 составили 55,38 баллов ($p < 0,001$). Динамика средних показателей скрининговых шкал представлена в табл. 2. Все пациенты получали стандартную реабилитационную терапию, включающую лечебную физкультуру, массаж. Положительная динамика была отмечена в повседневной жизненной активности пациентов. При включении в исследование средняя оценка по индексу Бартела составляла 96,6 баллов, при визите 4 — 98,62 балла ($p < 0,05$).

Обсуждение

Исходы инсульта у больных с депрессией не вызывают сомнений в том, что необходима коррекция депрессивных нарушений. Но остаются без ответа следующие сложные вопросы: антидепрессанты какой группы наиболее эффективны и безопасны при лечении ПИД, насколько выражены их межлекарственные взаимодействия, какова степень их влияния на гемореологический профиль. Необходимо учитывать, что пациент с инсультом — это, как правило, пожилой пациент, обремененный различной соматической патологией, со сниженной скоро-

Таблица 2

Динамика средних показателей скрининговых шкал во времени

Шкала	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Шкала депрессии Гамильтона	13,69	—	4,28	3,52
Шкала тревоги и депрессии госпитальная	15,31	9,66	7,72	6,20
Скандинавская шкала	53,03	54,40	55,24	55,38
MMSE	28,79	—	28,79	28,90
Индекс Бартела	96,60	—	98,28	98,62

стью метаболизма лекарственных препаратов, принимающий не менее трех препаратов в день. Эффективность терапии депрессии у больного после инсульта зависит не только от спектра психотропной активности препарата, но и от степени его межлекарственного взаимодействия.

Наиболее актуален вопрос влияния антидепрессантов на систему цитохромов печени P450. Термином «индуктор» обозначается вещество, повышающее активность цитохромов и усиливающее метаболизм «субстратов». Под влиянием индуктора субстраты будут быстрее разрушаться, их концентрация может оказаться ниже терапевтической для данного больного, что приведет к неудовлетворительному эффекту. И наоборот, повышение концентрации субстратов вследствие замедления их метаболизма из-за торможения активности системы цитохромов P450 сопровождается токсическими эффектами даже при низких дозах каждого из препаратов и может привести к фатальному осложнению. Большинство антидепрессантов угнетают активность изоферментов, что теоретически может привести к повышению концентрации таких препаратов, как варфарин, аспирин, бета-блокаторы, НПВС. Профили взаимодействия некоторых антидепрессантов с системой цитохромов представлены в табл. 3. В нашем исследовании 12 из 29 пациентов получали бета-блокаторы, такие как атенолол, эгилок, конкор. Мы не зарегистрировали необходимости в коррекции дозы препаратов при назначении Коаксила. Все пациенты в качестве вторичной профилактики инсульта принимали аспирин в дозе 125 мг в сутки. Не было зарегистрировано усиления побочных эффектов аспирина при его сочетании с Коаксилом. Двум больным в ходе исследования назначались нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) для коррекции болевого синдрома (в одном случае – найз,

в другом – мовалис). Сочетание Коаксила с НПВС не привело к усилению ulcerогенного эффекта последних. Предыдущими исследованиями было доказано, что Коаксил (Тианептин) лишен кардиотоксичности и негативного влияния на печень. Биотрансформация Коаксила в организме осуществляется без участия системы цитохрома P450, путем бета-окисления, что обеспечивает минимальный риск нежелательных межлекарственных взаимодействий. Вот что пишут по этому поводу М. Ю. Дробижев и А. Ф. Изнак (2004): «Обладая как минимум эквивалентной эффективностью с антидепрессантами сравнения, Коаксил практически во всех исследованиях обнаруживает более благоприятный профиль переносимости. И если отсутствие свойственных трициклическим антидепрессантам холинергических эффектов может объясняться селективностью действия Коаксила, то его преимущества по сравнению с СИОЗС могут быть связаны только с более тонкими различиями в эффектах этих препаратов на уровне нейромедиаторов. В многочисленных исследованиях отмечено отсутствие у Коаксила типичных для других антидепрессантов холинолитических, адренолитических, антигистаминных и серотонинергических побочных явлений и поведенческой токсичности. Коаксил не влияет на массу тела, показатели сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной и гепатобилиарной систем даже при наличии сопутствующей соматической патологии» [9].

Предыдущие работы, проведенные психиатрами НЦПЗ РАМН, свидетельствуют об эффективности Коаксила при психосоматических расстройствах, наблюдающихся в клинике сердечно-сосудистых, бронхолегочных, желудочно-кишечных и кожных заболеваний [10]. Безопасность Коаксила исследована при лечении депрессии после инфаркта миокарда [11]. В нашем исследовании доказано, что Коаксил может применяться в терапии постинсультной депрессии.

Выводы

1. Селективный стимулятор обратного захвата серотонина Коаксил (Тианептин) является эффективным при терапии депрессивных нарушений после ишемического инсульта.
2. Устойчивый антидепрессивный эффект сочетается с анксиолитическим действием, что позволяет не назначать препараты бензодиа-

Таблица 3

Профили ингибирования цитохрома P450 (in vitro)

Антидепрессанты	1A2	2C9	2C9	2D6	3A4
Циталопрам	+	0	0	+	0
Дулоксетин	+	0	0	++	0
Эсциталопрам	0	0	0	0	0
Флуоксетин	+	++	+ \ ++	+++	++
Сертралин	+	+	+ \ ++	+	+
Коаксил	0	0	0	0	0
Венлафаксин	0	0	0	0	0

зепинового ряда при коморбидных депрессии тревожных состояниях.

3. Коаксил (Тианептин) безопасен при лечении постинсультной депрессии. Отсутствие свойственных трициклическим антидепрессантам холинергических эффектов объясняется селективностью действия Коаксила. Отмечено отсутствие у Коаксила типичных для других антидепрессантов адренолитических, антигистаминных и серотонинергических побочных явлений и поведенческой токсичности. Установлено, что благодаря своей безопасности препарат может применяться при коморбидности аффективных расстройств с тяжелыми соматическими заболеваниями.

TIANEPTINE'S EFFICIENCY AND SAFETY BY POST APOLECTIC DEPRESSION TREATMENT

P. I. Pilipenko, E. P. Mordvintseva

We studied 31 patients with depression developed on 2-3 month after ischemic stroke aged from 45 to 80 years. The criteria of the International Classification of Diseases, 10th Revision, and Hamilton Rating Scale for Depression [HDRS] >12, were used for the diagnosis of depressive disorders. The Coaxil (Tianeptine) was prescribed 3 times per day in a doze 12,5 mg. Patients were evaluated by use of the Hospital Anxiety Depression Scale and the Hamilton Depression Rating Scale. The remission after 6 weeks Coaxil-treatment was registered in 93 %. There were no considerable complaints, adverse events or worsening of feel in study group. Coaxil is an efficacious and well-tolerated treatment for poststroke depression.

Литература

1. Parikh R. M., Robinson R. G., Lipsey J. R., et al. The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year followup // Arch. Neurol. – 1990. – № 47. – P. 785-789.
2. Morris P. I., Robinson R. G., Andrzejewski P., et al. Association of **depression** with 10 years post stroke mortality // Amer. J. Psychiatry. – 1993. – № 150. – P. 124-129.
3. Angeleri F., Angeleri V. A., Foschi N., et al. The influence of **depression**, social activity and family stress on functional outcome after stroke // Stroke. – 1993. – № 24. – P. 1478-1481.
4. Everson S. A., Roberts R. E., Goldberg D. E., et al. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period // Arch. of Internal Medicine. – 1998. – № 158. – P. 1133-1138.
5. Gump B. B., Matthews K. A., Eberly L. E., Chang Y. F. Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 98-102.
6. Narushima K., Paradiso S. J., Moser D. J., Jorge R. Effect of antidepressant therapy on executive function after stroke // The British Journal of Psychiatry. – 2007. – Vol. 190. – P. 260-265.
7. Davies S. J. C., Jackson P. R., Potokar J., Nutt D. J. Treatment of anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular disease // BMJ. – 2004. – Vol. 328. – P. 939-943.
8. Ohira T., Iso H., Satoh S., et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese // Stroke. – 2001 – Vol. 32. – P. 903-908.
9. Дробижев М. Ю. Нейрональная пластичность – новая мишень в терапии депрессии / М. Ю. Дробижев, А. Ф. Изнак. – М., 2004.
10. Морозов П. В. Клинические эффекты Коаксила и нейропластичность // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005 – Т. 7, – № 2. – С. 47-48.
11. Корнетов Н. А., Лебедева Е. В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т. 5, – № 5. – С. 22-23.