

И.Н. АГАМАМЕДОВА, к.м.н., Т.Е. НИКИТИНА, к.м.н.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ДЕПРЕССИЙ:

ВЕНЛАФАКСИН И КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ

Представлен опыт комбинированной терапии (венлафоксином и когнитивно-поведенческой психотерапии) постинсультных депрессий у пациентов реабилитационного стационара. Было обследовано 38 больных с органическим депрессивным расстройством различной степени тяжести по МКБ-10. По доминирующему аффекту пациенты были разделены на 4 группы – с преобладанием тревожного компонента, тоскливо-тревожный смешанный вариант, «классическая» тоскливая депрессия и астено-депрессивный синдром с неустойчивым основным аффектом. С использованием психометрических шкал HADS, HARS, CGI-S и CGI-I показана эффективность сочетанной терапии в отношении всех компонентов постинсультной депрессии, отмечена опережающая редукция тревожного компонента. Наибольшую эффективность сочетанная терапия показала при лечении тревожных депрессий умеренной степени тяжести. Была отмечена хорошая переносимость и безопасность венлафаксина. Сделан вывод о целесообразности применения венлафаксина в сочетании с когнитивно-поведенческой психотерапией в реабилитации неврологических больных в постинсультном периоде.

Ключевые слова: венлафаксин, когнитивно-поведенческая психотерапия, постинсультная депрессия, реабилитация неврологических больных.

I.N. AGAMAMEDOVA, PhD in medicine, T.E. NIKITINA, PhD in medicine

Moscow Psychiatry Scientific and Research Institute – an affiliate of the Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology

COMBINED THERAPY OF POST-STROKE DEPRESSIONS: VENFLAXIN AND COGNITIVE-BEHAVIORIAL PSYCHOTHERAPY

An experience of combined therapy (by Venflaxin and cognitive-behavioral psychotherapy) of post-stroke depressions of the rehabilitation inpatient department patients. 38 patients with organic depressive disturbance of various severity degree by ICD-10 were examined. By the domineering effect the patients were divided in 4 groups – with predominance of the anxiety component, melancholy-anxiety combined variant, “classical” melancholic depression and astheno-depressive syndrome with the unstable main effect. With use of the psychometric scales HADS, HARS, CGI-S and CGI-I effectiveness of the combined therapy was demonstrated with respect to all components of the post-stroke depression, advanced reduction of the anxiety component was observed. Good tolerability and safety of Venflaxin was noted. A conclusion about the rationality to use Venflaxin in a combination with a cognitive-behavioral psychotherapy and rehabilitation of neurologic patients in the post-stroke period.

Keywords: Venlafaxin, cognitive-behavioral psychotherapy, post-stroke depression, neurologic patient rehabilitation.

Депрессия развивается примерно у трети пациентов, перенесших инсульт [3, 14], что ухудшает когнитивные функции, качество жизни, затрудняет реабилитацию и повышает риск повторного инсульта [13, 15]. Если признаки большого депрессивного расстройства, по данным различных исследований, определяются у 10–32% больных в постинсультном периоде, то легкое депрессивное расстройство отмечается почти у 40% [7, 11]. Диагностика аффективных расстройств у этой категории пациентов затруднена из-за речевых и когнитивных нарушений, поэтому требует оценки эмоционального состояния и консультации психиатра [2, 6, 11].

Для лечения постинсультной депрессии широко используются антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и психотерапия, направленная на повышение бытовой и социальной активности [3, 5, 10, 13, 15, 18]. Больным, перенесшим инсульт, не рекомендуется назначать трициклические антидепрессанты из-за их возможных побочных эффектов, обусловленных альфа1-адренергическим блокирую-

щим, антихолинергическим и гистаминергическим действием.

Венлафаксин (венлафаксина гидрохлорид – [2-диметиламино-1-(4-метоксифенил)-этил] циклогексан-1-ол), относимый к антидепрессантам III поколения [1], является препаратом из группы антидепрессантов «двойного действия», фармакологические эффекты которых определяются влиянием на обратный захват как серотонина, так и норадреналина [16, 17, 20]. Причем серотонинергический эффект значительно преобладает, что делает венлафаксин сопоставимым с препаратами СИОЗС [23]. При оценке как краткосрочного ответа на терапию, так и долговременной эффективности венлафаксин также сопоставим и с трициклическими антидепрессантами, при его несомненно лучшей переносимости [9, 17, 19–21]. Имеются данные фармакоэкономических исследований, свидетельствующие о преимуществах венлафаксина над антидепрессантами других фармакологических групп, наиболее важными из которых являются его безопасность и переносимость [8, 22].

При применении более высоких доз венлафаксина появляется норадренергический эффект и, соответственно, реализуется его двойное действие. Кроме того, в высоких дозах препарат обладает дофаминергическим эффектом, повышая дофаминовую нейротрансмиссию в передних отделах коры [20]. Таким образом, в высоких дозах венлафаксин оказывает действие на все нейромедиаторы, вовлеченные в патогенез депрессии, что говорит о его эффективности при различных вариантах расстройств тревожно-депрессивного спектра. Данные проведенных в последние годы контролируемых клинических исследований подтверждают терапевтическую эффективность венлафаксина на практике [4].

Целью настоящего исследования является оценка терапевтической эффективности венлафаксина в сочетании с когнитивно-поведенческой психотерапией у неврологических пациентов с постинсультной депрессией. Данное исследование проводилось на базе психотерапевтического кабинета Московской многопрофильной клиники медицинской реабилитации – филиала № 3 Научно-практического центра медицинской радиологии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основными методами исследования являлись клинико-психопатологический с использованием психометрических шкал – депрессии и тревоги Гамильтона (HDRS,

HARS), общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I).

Препарат венлафаксин назначался в стартовой дозе 75 мг/сут (по 37,5 мг утром и вечером) в виде монотерапии, через 2 недели доза повышалась до 150 мг/сут (по 75 мг утром и вечером). При нарушениях ночного сна допускалось кратковременное (от 2 до 5 дней) назначение доксиламина 15 мг на ночь. Для лечения соматических заболеваний использовались препараты, не обладающие психотропной активностью. Динамика состояния регистрировалась в ходе 5 визитов: визит 1 – стартовая оценка, визит 2 – оценка состояния через 1 неделю, визит 3 – оценка состояния через 2 недели, визит 4 через 3 недели и завершающий визит 5 проводился после 4 недель терапии, перед выпиской из стационара.

Депрессия развивается примерно у трети пациентов, перенесших инсульт, что ухудшает когнитивные функции, качество жизни, затрудняет реабилитацию и повышает риск повторного инсульта

Когнитивно-поведенческая терапия была направлена на коррекцию дезадаптивных форм поведения и иррациональных установок, изменение отношения к болезни и лечению, выработку навыка планирования и создание



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИском
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3436
remedium@remedium.ru

адекватной жизненной перспективы. Пациентам оказывалась помощь в осознании нейропсихологических нарушений, создании копинг-стратегий, направленных на овладение адаптивными способами поведения, создании позитивных установок и развитии альтернативных интересов. Психотерапия включала в себя 8 индивидуальных сессий.

Критериями эффективности считалось снижение на 50% и более от исходных значений среднего балла по HDRS и HARS, показатели «значительное улучшение» и «умеренное улучшение» по CGI-I. Статистическая обработка материала производилась с использованием методов описательной статистики, а также методов непараметрической статистики. Статистическая достоверность устанавливалась на уровне $p = 0,05$.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ

В исследование были включены 38 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет (26 женщин и 12 мужчин; средний возраст $66,8 \pm 5,0$ лет), состояние которых определялось клинически выраженным депрессивным синдромом в рамках органического депрессивного расстройства (F06.3) по МКБ-10. Критериями исключения являлось общее тяжелое соматическое состояние в фазе декомпенсации, а также прием психотропных препаратов в течение двух недель, предшествующих включению в исследование.

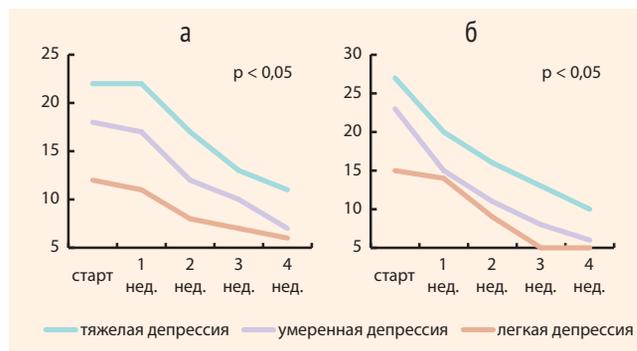
На момент включения в исследование в статусе всех пациентов присутствовали разные психопатологические проявления депрессии. По доминирующему аффекту большинство состояний ($n = 18$) можно было отнести к тоскливо-тревожному депрессивному синдрому (смешанный вариант). В 6 наблюдениях ($n = 6$) к началу терапии состояние определялось как «классическая» тоскливая депрессия с подавленностью, явлениями витальной тоски в виде диффузного ощущения гнета, тяжести в груди, у 8 пациентов ($n = 8$) отмечалась гипотимия с преобладанием тревожного компонента – беспредметного беспокойства, внутреннего напряжения, предчувствия несчастья (тревожная депрессия). В остальных случаях состояние соответствовало астено-депрессивному синдрому ($n = 6$) с недифференцированным или неустойчивым основным аффектом и разными астеническими, апатическими и психовегетативными нарушениями, у них сниженное

настроение сопровождалось дефицитом побуждений, утратой жизненного тонуса, вялостью, безразличием ко всему окружающему (табл.).

15 (39,5%) пациентов страдали умеренной депрессией по CGI-S, у них средний стартовый балл по шкале HDRS составил $17,2 \pm 2,0$, по шкале HARS – $24,5 \pm 1,6$ баллов. У 17 (44,7%) больных диагностировалась депрессия легкой степени выраженности, у них средний балл по шкале HDRS составил $12,4 \pm 1,5$, по шкале HARS – $15,5 \pm 2,4$ баллов. У 6 (15,8%) пациентов было обнаружено депрессивное расстройство выраженной степени тяжести со средними баллами $21,8 \pm 1,2$ и $28,5 \pm 2,6$ по шкалам HDRS и HARS соответственно.

В ходе терапии отмечалось значительное уменьшение показателей, отражающих как депрессивные, так и тревожные проявления. Это подтверждалось достоверной редукцией исходных баллов по шкалам HDRS и HARS (рис. 1а, 1б). Значимое обратное развитие тревожного аффекта ($p < 0,05$) у обследуемых пациентов наблюдалось через неделю терапии, а депрессивного аффекта ($p < 0,05$) – со 2-й недели лечения и становилось более выраженным на фоне дальнейшей терапии с непрерывным улучшением показателей вплоть до последней 4-й недели терапии ($p < 0,01$).

Рисунок 1. Динамика общего показателя по шкале HDRS (а) и по шкале HARS (б) при депрессиях различной тяжести ($n = 38$)

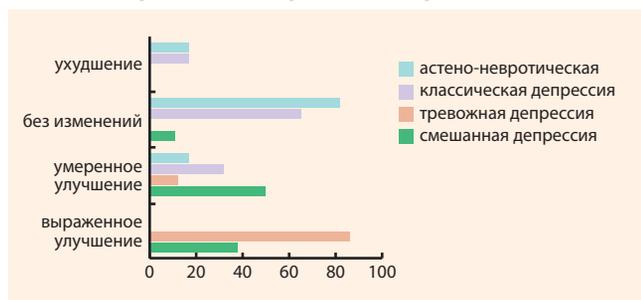


По эффективности лечения больные были разделены на респондеров – 27 пациентов (71,0%) и нереспондеров – 11 больных (29,0%). В группе респондеров к моменту завершения исследования по шкале общего клинического впечатления «выраженное улучшение» отмечалось у 15 (55,6%), «умеренное улучшение» – у 12 (44,4%) пациентов. Причем в группе с выраженным улучшением оказалось по 7 (46,7%) пациентов с тревожной депрессией и тревожно-депрессивным вариантом состояния и 1 (6,6%) пациент с классической депрессией. В группу нереспондеров вошли 5 больных (45,4%) с астено-депрессивным вариантом депрессии, 4 (36,4%) с «классической» депрессией и 2 (18,2%) со смешанной депрессией (рис. 2). В этой же группе наблюдались кратковременные побочные явления – тошнота (у 4 пациентов) и незначительные подъемы артериального давления (у 3 пациентов). Ни один случай не повлек за собой отмену венлафаксина.

Таблица. Распределение больных в зависимости от синдромального варианта депрессии ($n = 38$)

Вариант депрессии	Число больных	
	Абс.	%
смешанный тревожно-депрессивный	18	47,3
«классический» тоскливый	6	15,8
тревожный	8	21,1
астено-депрессивный	6	15,8
всего	38	100,0

Рисунок 2. Результаты терапии по шкале CGI в группах больных с различным вариантом депрессии



Как следует из рисунка 2, наиболее выраженное улучшение отмечалось у пациентов с тревожным вариантом депрессии (87,5% больных этой группы показали выраженное улучшение, 12,5% – умеренное улучшение). Хорошо поддавались терапии смешанные тревожно-депрессивные состояния (у 50,0% больных отмечалось выраженное и у 38,9% умеренное улучшение). Наихудшие результаты показали пациенты с астено-депрессивным вариантом депрессии (лишь у 16,7% этих больных было умеренное улучшение). При этом статистический анализ свидетельствует о наличии достоверных статистических различий между указанными группами по всем результатам терапии по CGI-I ($p = 0,05$).

Обращает на себя внимание опережающая редукция тревожных симптомов по сравнению с тоскливым и астено-депрессивным вариантами депрессий. Через неделю терапии у пациентов улучшался ночной сон, менее выраженными становились ранние пробуждения и трудности засыпания, менее интенсивным чувство

внутреннего напряжения. К концу 2-й недели наступившее улучшение становилось более отчетливым, улучшался аппетит, выравнивалось настроение, пациенты становились активнее, интересовались психотерапевтическими сессиями, охотнее общались с психотерапевтом. В конце 4 недели редуцировалась тоска и ипохондрические переживания, при этом актуальными оставались астенические симптомы, снижение трудоспособности и концентрации внимания.

Для лечения постинсультной депрессии широко используются антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и психотерапия, направленная на повышение бытовой и социальной активности

Таким образом, венлафаксин является эффективным препаратом для терапии постинсультных депрессий. Когнитивно-поведенческая психотерапия, направленная на повышение бытовой и социальной активности дополняет эффект фармакотерапии и способствует повышению комплаентности больных. Терапевтический эффект сочетанной терапии быстро реализуется. Клинически значимая редукция психопатологических нарушений начинается со 2-й недели терапии, показывая опережающий противотревожный эффект. Наибольшая эффективность сочетанной терапии отмечается при терапии тревожных депрессий умеренной степени тяжести. Венлафаксин показывает хорошую переносимость, безопасность, что позволяет использовать его для реабилитации неврологических больных в постинсультном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Венлафаксин (Велаксин): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения. *Психиатрия и психофармакотерапия*, 2006, 11(2).
2. Агамамедова И.Н., Никитина Т.Е., Бобров А.Е. Опыт работы психотерапевтического кабинета многопрофильной клиники медицинской реабилитации. *Социальная и клиническая психиатрия*, 2016, 26(3): 46-52.
3. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврология, психиатрия и психосоматика*, 2009, 2: 9-13.
4. Краснов В.Н., Крюков В.В. Велаксин (венлафаксин) в современной терапии депрессий: результаты первого российского многоцентрового исследования эффективности и безопасности. *Психиатрия и психофармакотерапия*, 2007, 4: 29-32.
5. Хабарова Т.Ю. Особенности психотерапевтической коррекции тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с церебральным инсультом в раннем восстановительном периоде. *Молодой ученый*, 2015, 14: 108-112.
6. Berg A, Psych L, Lonnqvist J et al. Assessment of Depression After Stroke. A Comparison of Different Screening Instruments. *Stroke*, 2009, 40: 523-9.
7. Capaldi V, Wynn I. Emerging strategies in the treatment of post-stroke depression and psychiatric distress in patients. *Psychol Res Behav Manag*, 2010, 3: 109-18.
8. Casciano R. Effectiveness measures of major depressive disorder in pharmacoeconomic evaluations. *Manag. Care Interface*, 2003, Suppl B: 14-15.
9. Cusani E, Zullino DF, Eap CB, Brawand-Amey M, Brocard M, Baumann P. Combination therapy with venlafaxine and carbamazepine in depressive patients not responding to venlafaxine: pharmacokinetic and clinical aspects. *J. Psychopharmacol.*, 2004, 18: 559-566
10. Gaete JM, Bogousslavsky J. Post-stroke depression. *Exp Rev Neurother*, 2008, 8: 75-92.
11. Williams LS, Shoma Ghose S, Swindle RW. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *Am J Psychiatry*, 2004, 161: 1090-5.
12. Gaete JM, Bogousslavsky J. Post-stroke depression. *Exp Rev Neurother*, 2008, 8: 75-92.
13. Hackett ML, Anderson CS. Treatments options for post-stroke depression in the elderly. *Aging Health*, 2005, 1: 90-5.
14. Hackett ML, Anderson CS, House AO et al. Interventions for Treating Depression After Stroke. *Stroke*, 2009, 40: e487-8.
15. Hackett ML, Yapa C, Parag V et al. Frequency depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 2005, 36: 1330-40.
16. Kanner AM. Depression in neurological disorders. *Lundbeck Inst*, 2005, 161 p.
17. Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. (1997): Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol. Bull.*, 33: 149-154.
18. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 2004, 50: 57-64.
19. Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 299: 2391-400.
20. Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M, Martin AJ, Lam W, Burt T. Randomized Trial of Sertraline Versus Venlafaxine XR in Major Depression: Efficacy and Discontinuation Symptoms. *J. Clin. Psychiatry*, 2005, 66: 1312-1320.
21. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs their pharmacology, clinical efficacy and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr*, 2005, 10: 732-747.
22. Van Amerongen AP, Ferrey G, Toumoux A. A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. *J. Affect Disord.*, 2002, 72: 21-31.
23. Van Baardewijk M, Vis PM, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005, 21: 1271-1279.
24. Zerjav S, Tse G. Review of duloxetine and venlafaxine in depression. *Canad. Pharmacists J*, 2009, 142(3): 144-152.