

Роль фармакологічної терапії при постінсультній депресії

Метою огляду F. Corallo et al., опублікованого у виданні Journal of International Medical Research (2020; 48 (9): 1-11), було оцінити, чи є антидепресивні препарати, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) чи інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (ІЗЗСН), а також підтримувальна терапія цитиколіном або холіну альфосцератом ефективними для зменшення проявів депресії у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями.

Методика полягала в систематичному пошуку досліджень у науковій літературі в базах даних PubMed та Web of Science. Загалом було виявлено 1566 досліджень, з яких автори відібрали чотири, що відповідали усім критеріям включення/виключення.

Результати показали, що у пацієнтів із постінсультною депресією (ПІД) антидепресивне лікування є таким самим ефективним, як підтримувальна терапія цитиколіном або холіну альфосцератом, що також можуть чинити антидепресивну дію.

Дослідники дійшли висновків, що отримані дані підтверджують ефективність цитиколіну для лікування осіб із депресією. Необхідні додаткові дослідження впливу зазначених психостимуляторів на ПІД, щоб оцінити ступінь поліпшення функціонального відновлення у пацієнтів.

Інсульт розвивається у 10-20 осіб віком 55-64 роки та у 200 – похилого та старечого віку на 10 тис. населення. За даними метааналізу, приблизно 30% осіб, які перенесли інсульт, страждають на ПІД протягом п'яти років (Tu et al., 2018). Симптоми депресії поступово посилюються за перші шість місяців, дещо послаблюються орієнтовно через 12 місяців і знову погіршуються впродовж другого року після інсульту. Схильність пацієнта до соціальної ізоляції може негативно впливати на відновлення когнітивних функцій, таких як пам'ять, мова, увага, сприйняття інформації тощо, що призводить до розвитку подальших когнітивних порушень (Gillen et al., 2001; Serrano et al., 2007).

Ефективність антидепресантів було продемонстровано для популяції хворих на ПІД (Deng et al., 2017). Ці препарати стимулюють нейрогенез і впливають на пластичність нових нейронів, генерованих клітинами мозку (Paolucci, 2017). Позитивний ефект може поширюватися також на симптоми настрою, стимулюючи відновлення рухових, когнітивних та виконавчих функцій (Li et al., 2014). СІЗЗС та ІЗЗСН часто використовують для лікування симптомів депресії. СІЗЗС вважаються препаратами першого вибору, оскільки зазвичай добре переносяться (Mortensen, Andersen, 2015). ІЗЗСН пов'язані з більшою кількістю побічних ефектів, таких як дратівливість, безсоння, нудота, блювання та серцево-судинні ускладнення (Lee et al., 2016).

Цитиколін – це ендогенна нуклеотидна сполука, яка бере участь у біохімічному процесі синтезу фосфатидилхоліну та є одним із найпоширеніших ліпідів клітинної мембрани у тканинах людей і тварин (Fagone, Jackowski, 2013). Також цитиколін залучений до нейрональних процесів – поліпшує роботу мозку, пам'ять та зменшує когнітивний дефіцит. Тому його успішно використовують як нейропротекторний засіб для запобігання старінню нейронів та поліпшення пам'яті, уповільнення прогресування неврологічних захворювань та глаукоми (Garefi et al., 2015; Ottobelli et al., 2017). Цитиколін сприяє підвищенню рівня норадреналіну та дофаміну в центральній нервовій системі, впливаючи на метаболізм мозку й модуляцію нейротрансмітерів, що приводить до зменшення симптомів депресії (Roohi-Azizi et al., 2017).

Незважаючи на те що в літературі є повідомлення про вплив добавок цитиколіну та холіну альфосцерату на відновлення осіб, які перенесли інсульт, даних щодо використання цих препаратів при ПІД без антидепресивного лікування бракує (Jadavji et al., 2017). Тож F. Corallo et al. (2020) вирішили детальніше розглянути ефекти фармакотерапії депресії (СІЗЗС або ІЗЗСН) у популяції хворих після інсульту, а також роль цитиколіну й холіну альфосцерату як ад'ювантних антидепресантів.

Матеріали й методи дослідження Критерії включення/виключення та результати пошуку

Загалом у науковій літературі було виявлено 1566 досліджень у базах даних PubMed та Web of Science за період із 2002 по 2018 рр. Із цих досліджень було відібрано чотири, що відповідали всім критеріям пошуку. Автори використовували такі терміни, як «депресія після інсульту», «депресія після цереброваскулярного захворювання», «депресія та легкі когнітивні порушення при цереброваскулярній хворобі», «СІЗЗС», «ІЗЗСН», «цитиколін» та «холін».

До огляду увійшли дослідження, які задовольняли таким критеріям:

- досліджувана популяція включала пацієнтів із цереброваскулярними патологіями;
- ефективність антидепресивної терапії вивчали у пацієнтів із ПІД;
- фармакологічні методи лікування включали або СІЗЗС/ІЗЗСН, або цитиколін/холін;
- публікації були англійською мовою.

До огляду не увійшли дослідження, які відповідали таким критеріям: були проведені на тваринах; не зосереджувалися на використанні СІЗЗС, ІЗЗСН або цитиколіну для лікування ПІД; являлися собою дисертацією, коментар, лист або редакційний матеріал.

Загальна кількість пацієнтів із діагнозами інсульту та депресії становила 883 особи. В одному дослідженні вивчали антидепресивну дію СІЗЗС та ІЗЗСН, у двох – ефект дулоксетину (ІЗЗСН)

та циталопрому (СІЗЗС) порівняно з когнітивно-поведінковою терапією (КПТ) та реабілітацією (Engelter et al., 2012; Gao et al., 2017). Ще один матеріал стосувався оцінки ролі цитиколіну в лікуванні депресії (Roohi-Azizi et al., 2017). Досліджень щодо впливу холіну альфосцерату на ПІД не було виявлено.

Симптоми депресії оцінювали за допомогою чотирьох діагностичних інструментів, як-от шкала Гамільтона для оцінки депресії (HAMD), коротка версія HAMD-17, шкала депресії Бека (BDI) та шкала меланхолії Бека – Рафаельсена (MES). У дослідженні Engelter et al. (2012) використовували стандартизовану форму з даними пацієнта та інформацією щодо реабілітаційних заходів.

Результати дослідження

S.T. Engelter et al. (2012) провели проспективне багатоцентрове пошукове дослідження, в якому вивчали частоту застосування та ступінь відновлення на тлі фармакологічних методів лікування під час реабілітації після інсульту. Із загальної кількості 464 пацієнти 257 приймали препарати, які потенційно могли сприяти одужанню. Найчастіше використовуваними препаратами були СІЗЗС, ІЗЗСН, леводопа й інгібітори ацетилхоліністерази. СІЗЗС та ІЗЗСН зазвичай призначали для зменшення симптомів депресії, тоді як леводопу – виключно для поліпшення моторних функцій за відсутності інших встановлених показань.

У проспективному когортному дослідженні H. Zhang et al. (2013) взяли участь 95 хворих на ішемічний інсульт без симптомів депресії. Для оцінки ефективності дулоксетину в межах профілактики ПІД пацієнтів випадковим чином розподілили на дві групи:

- 47 осіб приймали дулоксетин протягом 12 тижнів як антидепресивний препарат на додаток до стандартної терапії ішемічного інсульту;
- 48 осіб контрольної групи отримували стандартну терапію без антидепресантів.

Подальше спостереження тривало 24 тижні, під час яких оцінювали депресію, когнітивні та неврологічні функції, ефект реабілітаційних заходів та якість життя хворих. Отримані результати показали, що застосування дулоксетину знижувало частоту виникнення ПІД та пришвидшувало функціональне й когнітивне відновлення за рахунок поліпшення якості життя пацієнтів.

J. Gao et al. (2017) виконали рандомізоване контрольоване дослідження із залученням 274 пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт, без депресії в анамнезі. Шляхом порівняння трьох методів лікування, як-от плацебо, СІЗЗС та КПТ без антидепресантів, автори мали на меті оцінити їхній вплив на ПІД у різний час після гострої події. Тож хворих було включено у дослідження в різний час після виписки з лікарні, та всі проходили реабілітацію. Істотних відмінностей між трьома терапевтичними стратегіями у пацієнтів, які розпочали лікування впродовж трьох місяців після виписки, не було виявлено. Однак серед хворих, яких було включено через шість місяців, у групі СІЗЗС спостерігалось поліпшення стану, а через дев'ять місяців позитивні результати мали місце при використанні КПТ.

Окрім того, у групі лікування СІЗЗС було відзначено вищу частоту побічних явищ, без суттєвої різниці між періодами включення у дослідження. Також дані пацієнтів аналізували відповідно до перших проявів ПІД. Результати показали значний сприятливий вплив СІЗЗС, коли початок ПІД був відстроченим (3-6 місяців після інсульту) або пізнім (понад 6 місяців після інсульту), тоді як на ранніх стадіях депресії (перші 3 місяці після інсульту, включно з госпіталізацією) жодних ефектів лікування не спостерігалось. Таким чином, автори припустили, що дія антидепресантів не виявляється у ранній фазі ПІД, адже при відновленні функціонування прояви депресії зменшуються самі собою.

У рандомізованому дослідженні M. Roohi-Azizi et al. (2017) оцінювали ефективність цитиколіну як ад'ювантної терапії при великій депресії. Загалом 50 пацієнтів із великим депресивним розладом, які раніше лікувалися СІЗЗС, були розподілені на дві групи:

- хворі, що приймали цитиколін;
- пацієнти, які отримували плацебо.

Депресію оцінювали на вихідному рівні та через 2, 4 і 6 тижнів. Результати показали більш значуще поліпшення стану пацієнтів у групі цитиколіну порівняно із плацебо на всіх

етапах оцінки. Цей ефект супроводжувався значно швидшою ремісією серед хворих, які приймали цитиколін. Таким чином, отримані дані підтверджують ефективність цитиколіну як допоміжної терапії при лікуванні великого депресивного розладу.

Обговорення

У пацієнтів із ПІД зниження мотивації зменшує комплаєнс та підвищує резистентність до лікування в межах реабілітації. Депресія заважає функціональному відновленню, тому раннє розпізнавання симптомів має важливе значення для його поліпшення (Towfighi et al., 2017). Симптоми депресії переважно з'являються у перший місяць після інсульту, однак мають тенденцію ставати хронічними (Esparrago Llorca et al., 2015). До того ж настання депресії залежить від взаємодії різних факторів, таких як тяжкість інсульту та ступінь інвалідації, когнітивні порушення, загальне ураження судин, психосоціальні та генетичні чинники тощо (Gothe et al., 2012). Отже, важливими є раннє виявлення та лікування ПІД.

Необхідно належним чином спланувати фармакологічну терапію для відновлення пацієнтів та ретельно стежити за їхньою відповіддю на ліки. Нещодавно Рада з інсульту Американської кардіологічної асоціації (АНА) опублікувала наукову заяву, в якій зазначено, що антидепресанти можуть бути ефективними при лікуванні ПІД, хоча необхідні додаткові дослідження для визначення оптимальних термінів та ліків для таких хворих (Provinciali, Coccia, 2002).

F. Corallo et al. (2020) розглянули ефекти таких антидепресантів, як СІЗЗС та ІЗЗСН, в межах терапії ПІД. Було виявлено, що СІЗЗС є ліками першого вибору, що зазвичай добре переносяться (Turner-Stokes, Hassan, 2002). Переваги цих препаратів щодо поліпшення моторики, когнітивних, виконавчих функцій та часткової або повної незалежності у повсякденному житті асоційовані з поліпшенням якості життя хворих (Loubinoux et al., 2012). Однак необхідні подальші дослідження з метою визначити, яким чином можна підвищити якість життя осіб, що страждають на ПІД або мають ризик її розвитку.

Окрім того, для лікування ПІД застосовують ІЗЗСН. Результати нещодавнього метааналізу, який включав дані 12 рандомізованих контрольованих досліджень (n=1121), свідчать про сприятливий ефект ІЗЗСН щодо пришвидшення ремісії та хорошої відповіді на терапію. Однак повідомлялося також про вищу порівняно із плацебо частоту побічних явищ у пацієнтів, які отримували антидепресант цієї групи, особливо з боку центральної нервової системи та шлунково-кишкового тракту (Lo Buono et al., 2017).

Таким чином, обидва типи антидепресантів мають довгострокові переваги, але, з огляду на тяжкість наслідків після інсульту, деякі психостимулятори можуть бути корисними як ад'ювантні препарати під час антидепресивної терапії (Shi et al., 2015).

F. Corallo et al. (2020) розглянули дані нещодавно проведених випробувань альтернативних методів терапії ПІД для поліпшення несприятливих наслідків та залежності від ліків, пов'язаних з антидепресантами, зокрема цитиколіну та холіну альфосцерату, акупунктури тощо (Lu et al., 2019). Також автори вивчали результати досліджень, в яких оцінювали ефективність цитиколіну й холіну альфосцерату не лише як допоміжної терапії, але й з урахуванням їхнього потенційного антидепресивного ефекту. Більшість цих випробувань було проведено на тваринах. Науковці виявили, що цитиколін можна використовувати як ад'ювантний препарат для зменшення дегенерації нейронів та підвищення рівня нейромедіаторів (дофаміну, норадреналіну та серотоніну) з метою поліпшення ефективності лікування деяких нейродегенеративних розладів (Yildirim et al., 2015; Roohi-Azizi et al., 2018).

В інших дослідженнях, присвячених впливу цитиколіну на когнітивні функції та деменцію, був виявлений лише незначний вплив на депресію (Piamonte et al., 2020). Однак зв'язок між депресією та погіршенням когнітивних функцій (концентрації, уваги, пам'яті) добре відомий. Тож цитиколін діє на нейромедіатори, чинить нейропротекторний та нейропаративний ефекти при пошкодженні мозку, зменшуючи когнітивний дефіцит (Shi et al., 2015). На додачу, при застосуванні цитиколіну знижується частота розладів настрою у пацієнтів із біполярною депресією (Brown, Gabrielson, 2012; Yoon et al., 2009). Окрім того, було показано, що використання цитиколіну в літніх хворих на депресію знижувало ризик побічних ефектів, зменшених традиційними антидепресантами, що сприяло зменшенню періоду госпіталізації (Kalyn et al., 2016). За даними J.J. Secades (2012), цей психостимулятор також поліпшує рухові функції на етапі реабілітації після інсульту, особливо на ранній стадії та протягом перших шести місяців.

N.M. Jadavji et al. (2017) при вивченні нейропротекторної ролі холіну після інсульту виявили його антиоксидантну активність та механізми, що посилюють нейропластичність. S.I. Sharp et al. (2009) припустили важливість аналізу впливу холінергічної системи на можливі постішемічні нейропротекторні ефекти.

Підготувала **Олена Коробка**

ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ®

(ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ)

ДОСТОВІРНО ЗБІЛЬШУЄ ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГПМК^{1,2}



ЗНОВУ РУХАЄТЬСЯ ВСЕ!*



- Новий, вже готовий до застосування розчин цитиколіну²
- Запобігає руйнуванню мембранних систем нейронів та інгібує апоптоз нейронів¹
- Проявляє протинабрякові властивості та сприяє зменшенню набряку мозку¹
- Сповільнює зростання об'єму ішемічного пошкодження тканини мозку при ГПМК^{1,2}

ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ, ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ® РП: UA/13737/01/01, UA/13737/02/01

Склад: діюча речовина: citicoline;

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій, розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06.

Фармакологічні властивості.

- Діюча речовина лікарського засобу – цитиколін – стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії.
- Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін проявляє протинабрякові властивості, які сприяють зменшенню набряку мозку.
- Експериментальні дослідження показали, що цитиколін інгібує активацію деяких фосфоліпаз (A1, A2, C та D), зменшує утворення вільних радикалів, запобігає руйнуванню мембранних систем.
- Клінічні дослідження показали, що цитиколін достовірно збільшує функціональне відновлення у пацієнтів із гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу, що збігається з уповільненням зростання об'єму ішемічного пошкодження головного мозку за даними нейровізуалізації.

Показання. Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Особливості застосування.** У випадку внутрішньовенного застосування лікарський засіб слід вводити повільно (протягом 3–5 хвилин залежно від дози, що вводиться). У разі застосування внутрішньовенно краплинно швидкість вливання повинна становити 40–60 крапель на хвилину. У разі стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу цитиколіну 1000 мг на добу та швидкість внутрішньовенного вливання 30 крапель на хвилину. **Спосіб застосування та дози Цитімакс – Дарниця р-н для ін'єкцій.** Лікарський засіб застосовувати внутрішньовенно або внутрішньом'язово. **Спосіб застосування та дози ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ® р-н для інфузій.** Лікарський засіб призначати та застосовувати внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 40–60 крапель на хвилину. Рекомендована доза для дорослих становить 500–2000 мг на добу залежно від тяжкості симптомів. Максимальна добова доза – 2000 мг. При необхідності лікування продовжувати препаратом у формі розчину для перорального застосування. **Діти.** Немає достатніх даних щодо застосування цитиколіну дітям. Лікарський засіб застосовувати у разі нагальної потреби, коли очікувана користь від застосування перевищує можливий ризик. **Побічні реакції.** Побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10000), включаючи поодинокі випадки. **З боку нервової системи:** сильний головний біль, вертиго, галюцинації. **З боку серцево-судинної системи:** артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цитімакс-Дарниця® розчин для ін'єкцій.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цитімакс-Дарниця® розчин для інфузій.

* Рекламний слоган. Мається на увазі описаний в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ позитивний вплив на функціональне відновлення пацієнтів із ГПМК.

** англ. Новий

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.