

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МОЗГОВЫМ ИНСУЛЬТОМ И ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ НА ФОНЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Б.Б. Фишман^{1*}, А.И. Хорошевская², А.А. Абдулин¹, Г.Г. Семенова¹, П.В. Стариков³, О.В. Павлова²

¹ Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого.

173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 4

² Новгородская областная клиническая больница. 173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14

³ Городская клиническая больница №1. 173016, Великий Новгород, Зелинского ул., д. 11

Оценка приверженности антигипертензивной терапии у пациентов с мозговым инсультом и постинсультной депрессией на фоне антидепрессивной терапии

Б.Б. Фишман^{1*}, А.И. Хорошевская², А.А. Абдулин¹, Г.Г. Семенова¹, П.В. Стариков³, О.В. Павлова²

¹ Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого. 173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 4

² Новгородская областная клиническая больница. 173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14

³ Городская клиническая больница №1. 173016, Великий Новгород, Зелинского ул., д. 11

Цель. Изучить влияние антидепрессанта пароксетина на приверженность пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и постинсультной депрессией антигипертензивной терапии.

Материал и методы. В исследование включены 24 пациента в возрасте 55–73 лет с медикаментозно контролируемой АГ (артериальное давление, АД < 140/90 мм рт.ст.) и субклинической постинсультной депрессией после прохождения стационарной реабилитационной помощи. Пациенты были распределены на две группы. Пациенты 1 группы (n=12) получали подобранный антигипертензивную терапию в сочетании с селективным ингибитором обратного захвата серотонина пароксетином. Пациенты 2 группы (n=12) принимали только антигипертензивную терапию. Длительность наблюдения составила 16 нед. Исходно и через 16 нед после выписки оценивали приверженность больному антигипертензивной терапии, уровень АД и выраженность депрессивных нарушений, двигательной и интеллектуальной функций.

Результаты. Через 16 нед у 10 (41,6%) пациентов уровень АД превышал 140/80 мм рт.ст. Клинически значимая постинсультная депрессия выявлена у 7 (30,4%) пациентов, причем 5 (41,6%) из них были из 2 группы (ОШ=0,35, 95% ДИ 0,12–0,78). Высокая приверженность сохранялась у 15 (65,2%) больных, 9 (81,8%) из которых были из 1 группы. Девять пациентов (39,1%) через 16 нед не получали адекватную антигипертензивную терапию, 5 (41,6%) из них из 2 группы не смогли объяснить свой отказ от назначенной терапии. Общий показатель интеллектуальной функции был выше у пациентов 1 группы (p=0,034), показатель двигательной функции существенно не изменился (p>0,05).

Заключение. Снижение приверженности антигипертензивной терапии и реабилитационным мероприятиям у больных АГ, перенесших мозговой инсульт, ассоциируется с немотивированным отказом от терапии на фоне клинически значимой постинсультной депрессии.

Ключевые слова: постинсультная депрессия, приверженность лечению.

РФК 2010;6(8):828–831

The evaluation of compliance to antihypertensive therapy in patients after stroke and poststroke depression during antidepressant therapy

B.B. Fishman^{1*}, A.I. Khoroshevskaya², A.A. Abdulin¹, G.G. Semenova¹, P.V. Starikov³, O.V. Pavlova².

¹ Yaroslav Mudryy Novgorod State University. Bol'shaya Sankt-Peterburgskaya ul. 4, Veliky Novgorod, 173003 Russia

² Novgorod Regional Hospital. Pavla Levitta ul. 14, Veliky Novgorod, 173008 Russia

³ City Clinical Hospital № 1. Zelinsky ul. 11, Veliky Novgorod, 173016 Russia

Aim. To study the effect of the antidepressant paroxetine on the compliance to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension (HT) and post-stroke depression.

Material and methods. Patients (n=24) aged 55–73 with controlled HT (blood pressure, BP < 140/90 mm Hg) and with subclinical poststroke depression after rehabilitation course were included into the study. Patients were split into two groups. Patients of group 1 (n=12) received adequate antihypertensive therapy and selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. Patients of group 2 (n=12) received antihypertensive therapy only. The study duration was 16 weeks. Patient compliance to antihypertensive therapy, BP and severity of depressive disorders, motor and intellectual functions was evaluated initially and after 16 weeks.

Results. BP > 140/80 mmHg after 16 weeks was found in 10 (41.6%) patients. Clinical post-stroke depression was found in 7 (30.4%) patients, 5 (41.6%) of them were from group 2 (OR=0.35, 95% CI 0.12–0.78). High treatment compliance was in 15 (65.2%) patients, and 9 (81.8%) of them were from group 1. Nine (39.1%) patients did not receive an adequate antihypertensive therapy, 5 (41.6%) of them were from group 2 and could not explain their refusal from medication. General index of intellectual function was higher in patients of group 1 (p=0.034) than in group 2; index of motor function did not change significantly (p>0.05).

Conclusion. Reduction of compliance to antihypertensive therapy and rehabilitation in hypertensive patients after stroke is associated with unmotivated refusal from treatment because of clinical post-stroke depression.

Key words: post-stroke depression, treatment compliance.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(8):828–831

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): fishman@mx.ru

Сведения об авторах:

Фишман Борис Борисович — д.м.н., профессор кафедры последипломного образования и поликлинической терапии НовГУ им. Ярослава Мудрого

Хорошевская Алла Ильинична — к.м.н., главный врач Новгородской ОКБ

Абдулин Андрей Александрович — к.м.н., клинический фармаколог Новгородской областной клинической больницы, ассистент кафедры специализации НовГУ им. Ярослава Мудрого

Стариков Павел Владимирович — зав. неврологическим отделением ГКБ № 1

Семенова Галина Геннадьевна — заочный аспирант кафедры последипломного образования и поликлинической терапии НовГУ имени Ярослава Мудрого

Павлова Ольга Валерьевна — соискатель ученой степени к.м.н. при кафедре последипломного образования и поликлинической терапии НовГУ имени Ярослава Мудрого

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга (СЗГМ) — одна из острых медико-социальных проблем, наносящих огромный экономический ущерб обществу: они являются основной причиной экстренной госпитализации и длительной инвалидизации, занимают третье, а по данным некоторых авторов — второе место среди причин смертности взрослого населения [1].

Заболевания сердечно-сосудистой системы и расстройства настроения (депрессивные и тревожно-депрессивные нарушения) тесно взаимосвязаны. Подтверждена коморбидность этих форм патологии, что приобретает особое значение в связи с широкой распространенностью тревожных и депрессивных рас-

стройств как в популяции (2,5-11,3%), так и, в большей степени, среди пациентов общесоматических поликлиник, стационаров и специализированных кардиологических отделений (22-47%) [2]. Депрессивные, тревожно-депрессивные расстройства могут быть первичными, т.е. предшествовать заболеванию сердечно-сосудистой системы; сопутствовать или же развиваться вторично на его фоне. Формирование аффективных нарушений при кардиальной патологии может быть связано как с осознанием факта заболевания, так и с его длительностью, выраженностью клинических проявлений, особенностями кардиального болевого синдрома [2]. Однако проблема дифференциальной диагностики депрессий различного генеза по-прежнему остаётся актуальной. Это связано с тем, что в последние годы несколько изменился подход к исследованию расстройств настроения: многие психиатры [3-5] рассматривают депрессию как целостное расстройство, включающее в себя «позитивную» и «негативную» структуры. В частности, А.Б. Смулевич и его сотрудники [4] предложили психопатологическую модель депрессии, где феномены позитивной и негативной аффективности реализуются в витальной, сомато-психической и личностной сферах. И если первые две традиционно учитываются при дифференциальной диагностике депрессий, то изменениям в личностной сфере нередко не придают должного значения, тем более что их (особенно негативные) всегда трудно выявить с достаточной степенью объективности. Кроме того, успехи современной психофармакологии, связанные с синтезом антидепрессантов селективного действия, требуют более точной диагностики расстройств настроения. Поэтому использование только одного клинического метода представляется недостаточным [6]. Наиболее целесообразным, на взгляд автора, является сочетание клинического подхода с экспериментально-психологическими методиками.

При рассмотрении принципов рациональной фармакотерапии тревожно-депрессивных расстройств обращает на себя внимание то, что тревога и депрессия принимают участие в патогенезе многих соматических расстройств (например, гипертонической болезни, стенокардии, инфаркта миокарда, цереброваскулярных нарушений, онкологических заболеваний, бронхиальной астмы и др.) и существенно осложняют их течение и прогноз [8].

Как показали исследования Берг А. и соавт. (2004) [9], среди 100 больных с постинсультной депрессией в целом по группе у 54% пациентов наблюдались хотя бы минимальные симптомы депрессии; у 46% пациентов, у которых депрессия отмечалась в течение первых 2 месяцев, она сохранялась и через 12 и/или 18 месяцев. Лишь у 12% больных депрессия впервые была диагностирована через 12 и/или 18 месяцев. У лиц муж-

ского пола отмечались более негативные изменения симптомов депрессии за период наблюдения. В течение первых 2 месяцев симптомы депрессии были ассоциированы с более пожилым возрастом больных, через 6 и 12 месяцев — с тяжестью инсульта, а через 18 месяцев преобладали у лиц мужского пола. Симптомы депрессии не были ассоциированы с локализацией инсульта.

Вместе с тем, Хакетт М.Л. и соавт. [10] рассмотрены результаты 51 исследования, проведенного между 1977 и 2002 гг. (96 публикаций), посвященных постинсультной депрессии. Показано, что это осложнение наблюдается у 33% (95% ДИ от 29 до 36%) перенесших инсульт пациентов. Полученные данные позволили авторам предположить, что депрессия разрешается спонтанно в течение нескольких месяцев у большинства перенесших инсульт пациентов; лишь немногие из них нуждаются в специфической терапии антидепрессантами или проведении другого активного лечения.

В то же время, в течение последних лет у специалистов повышен интерес к антидепрессантам с селективным ингибированием обратного захвата серотонина (СИОЗС). Их действие основано на избирательной блокаде обратного захвата серотонина пресинаптической мембраной, что приводит к повышению свободного содержания нейромедиатора в синаптической щели и усилению серотонинергического действия в ЦНС, ответственного за развитие тимоаналептического эффекта. Влияние на мускариновые, α и β -адренорецепторы незначительно, что определяет крайне слабую выраженность холинолитических, кардиоваскулярных и седативных побочных эффектов. Кроме того, многие новые препараты данной группы имеют длительный период полувыведения, что позволяет принимать лекарство один раз в сутки. Положительным свойством современных антидепрессантов является также отсутствие синдрома отмены, что позволяет прекращать их прием при необходимости.

Таким образом, исследования эффективности комбинированного действия антидепрессантов и антигипертензивных средств у больных с постинсультной депрессией является актуальным и имеет большое практическое значение.

Цель исследования — изучить влияние антидепрессанта пароксетина на приверженность пациентов с артериальной гипертонией и постинсультной депрессией антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе первой городской и областной клинической больниц в отделениях неврологии, реабилитационном центре ГУЗ «Клинический госпиталь ветеранов войн» Великого Новгоро-

да. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 24 пациента в возрасте от 55 до 73 лет, которые перенесли ишемический полусферный инсульт минимум за 1 год до включения в настоящее исследование с клинически незначимыми признаками постинсультной депрессии (менее <15 баллов по шкале Монтомгери-Асберг для оценки депрессии [11]). Пациенты включались в исследование после стационарной реабилитационной помощи и медикаментозно управляемой АГ с достижением целевых значений АД (<140/80 мм рт.ст.). В день выписки все пациенты были распределены на две группы. Больные 1 группы (n=12) получали подобранную антигипертензивную терапию в сочетании с антидепрессантом из группы СИОЗС пароксетином (Паксил, GSK) в суточной дозе 20 мг. Пациенты 2 группы (n=12) получали только подобранную антигипертензивную терапию. Пациенты обеих групп достоверно не различались по спектру и дозам принимаемых препаратов. Все пациенты получили рекомендации по лечению. Исходно оценивались уровень артериального давления и степень выраженности депрессивных расстройств.

В ходе исследования регистрировались случаи отказа от проводимой антигипертензивной терапии и их причины. Причины отказа больного от терапии нами оценивались по 6 пунктам [12]:

1. отказ от терапии в связи с отсутствием лекарственных средств (ЛС);
2. отказ от терапии в связи с улучшением самочувствия;
3. отказ от терапии в связи с ухудшением самочувствия;
4. отказ от терапии в связи с нежелательными лекарственными реакциями терапии;
5. отказ от терапии «по забывчивости»;
6. отказ немотивированный.

При отсутствии отказа от терапии больной получал 1 балл, таким образом высокая приверженность больного проводимой терапии оценивалась в 6 баллов.

Артериальное давление определялось как среднее 3-х измерений на каждой руке ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5-15 минутного отдыха.

Оценка функциональных возможностей производилась по валидной шкале «Functional Independence Measure» (FIM), отражающей состояние двигательных и интеллектуальных функций [13]. Оценка динамики депрессивных нарушений за время участия в исследовании проводилась с помощью шкалы Монтомгери-Асберг (MADS) [11, 13].

Длительность наблюдения составила 16 недель. Через 16 недель совершался контрольный визит к пациенту, на котором оценивалась приверженность пациента терапии, фиксировались цифры артериального давления, оценивался индекс повседневной активности по шкале (FIM), уровень депрессии по шкале

Монтомгери-Асберг для оценки депрессии (MADS).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft). Рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и доверительный 95%-ный интервал. Статистическую значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты

Высокий комплаенс сохранился у 15 (65,2%) больных, 9 (81,8%) из которых входили в 1 группу. Через 16 недель у 9 (39,1%) больных отмечены пропуски приема препаратов по тем или иным причинам (оценка приверженности терапии составляла менее 6 баллов), 5 (41,6%) из них во 2 группе не смогли мотивировать свой отказ от приема назначенной терапии. В 1 группе 1 (9%) больной не принимал постоянно пароксетин, сославшись на его периодическое отсутствие, в связи с чем по условиям исследования был исключен. Во 2 группе 2 (16,6%) больных отказались от регулярной медикаментозной терапии по причине ухудшения самочувствия, а у 5 (41,6%) больных из этой группы выявлен немотивированный отказ от лекарственной терапии. 9 (81,8%) больных в 1 группе и 6 (50%) больных во 2 группе имели высокую приверженность медикаментозной терапии (6 баллов). В 1 группе ни один больной не прекратил прием медикаментозной терапии на фоне ухудшения самочувствия. Только 3 (27,2%) больных в 1 группе и 2 (16,6%) больных во 2 группе принимали подобранную медикаментозную терапию «строго в одно и то же время» без пропусков. Не было зафиксировано ни одного случая в обеих группах отказа от приема препаратов в связи с улучшением самочувствия.

При измерении АД на контрольном визите через 16 недель у 2 (18,1%) больных в 1 группе и у 8 (66,6%) больных 2 группы АД превышало целевые значения (>140/80 мм рт.ст.). Таким образом, у 10 (43,4%) больных цифры не соответствовали целевым значениям, что могло ухудшить прогноз заболевания.

Клинически значимая постинсультная депрессия выявлена у 7 (30,4%) пациентов, причем 5 (41,6%) из них входили во 2 группу (ОШ=0,35 при 95% ДИ 0,12-0,78). В первой группе по данным шкалы оценки депрессии Монтомгери-Асберг (MADS) выявленная клинически значимая депрессия у 2 (18,1%) больных соответствовала 18 и 30 баллам, во 2 группе у 6 (50%) больных данный показатель также превысил 15 баллов.

Средний показатель интеллектуальной функции у больных в 1 группе составил $27,9 \pm 3,2$ баллов, что не-

сколько превысило показатель во 2 группе — $21,6 \pm 2,8$ балла ($p=0,034$). Показатель двигательной активности на фоне лечения составил в 1 группе $63,6 \pm 6,4$ балла, а во 2 группе $61,3 \pm 8,2$ балла ($p>0,05$).

Обсуждение

Изучение причин низкой приверженности больных артериальной гипертензией с клинически ассоциируемыми состояниями весьма актуально, так как позволяет разработать комплекс мер направленных на повышение комплаенса, и, как следствие, снизить вероятность неблагоприятного исхода у больного [12]. В данном исследовании, несмотря на проводимые реабилитационные мероприятия, спустя 16 недель у 7 наблюдаемых выявлены признаки клинически значимой постинсультной депрессии, причем 2 больных из 1 группы получали антидепрессант (2 случая в 1 группе против 5 случаев во 2 группе; отношение шансов (ОШ) = 0,35 при 95% ДИ от 0,12 до 0,78). Полученные данные сопоставимы с данными литературы [7], указывающими, что частота рецидива постинсультной депрессии в первые 3-6 месяцев после купирования депрессивной симптоматики очень высока. Развитие клинически значимой депрессии в 1 группе мы связываем с ускользанием фармакологического эффекта антидепрессанта (СИОЗС) пароксетина, что требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Тем не менее, применение подобранной антигипертензивной терапии в сочетании с антидепрессантом

ассоциировалось с достоверным улучшением интеллектуальной функции пациентов ($p=0,034$), что отразилось на приверженности больных лечению.

Следует отметить, что многие больные проживали с родственниками, которые брали на себя функцию контроля выдачи медикаментов, что, на наш взгляд, способствовало повышению приверженности проводимой терапии. Существенной причиной снижения комплаенса во 2 группе стал немотивированный отказ от приема медикаментов на фоне клинически выраженной депрессии у 5 (41,6%) пациентов. В свою очередь, высокие показатели комплаенса к антигипертензивной терапии в 1 группе мы связываем с более низкими показателями выраженности депрессивных нарушений по сравнению со 2 группой.

Заключение

Таким образом, «немотивированный» отказ от приема медикаментозной терапии у больных после инсульта может быть связан с клинически значимой постинсультной депрессией. Клинически значимая постинсультная депрессия способна ухудшить приверженность больных медикаментозной терапии и реабилитационным мероприятиям в постинсультном периоде.

Больные с клинически значимой постинсультной депрессией требуют более активного патронажа медицинских работников с обязательной оценкой приверженности больного медикаментозной терапии и обязательной медикаментозной коррекции этих нарушений.

Литература

- Oganov R.G., Ol'binskaya L.I., Smulevich A.B. et al. Depression and depressive disorders in the spectrum of general medical practice. The results of the KOMPAS program. *Kardiologiya* 2004;1:48-54. Russian. (Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология* 2004;1:48-54).
- Artyukhova M.G. New approaches to the treatment of depressive disorders in patients with cardiac hospital. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2009; 17(11):822-824. Russian. (Артюхова М.Г. Новые подходы к лечению депрессивных расстройств у больных кардиологического стационара. *РМЖ* 2009; 17(11):822-824).
- Dovzhenko T.V., Maychuk E.Yu. Cardiological syndrome with cardio-vascular diseases of various origins. Clinical, psychopathological and therapeutic aspects. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2001;9(25):1192-1197. Russian. (Довженко Т.В., Майчук Е.Ю. Кардиологический синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях различного генеза. Клинические, психопатологические, терапевтические аспекты. *РМЖ* 2001;9(25):1192-1197).
- Smulevich A.B., Dubnitskaya E.B., Tkhostov A.Sh. et al. Psychopathology of depression (the construction of the typological model). In: Smulevich A.B., eds. *Depression and comorbid disorders*. Moscow; 1997. S.28-53. Russian. (Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Тхостов А.Ш. и др. Психопатология депрессий (к построению типологической модели). В: Смулевич А.Б., редактор. *Депрессии и коморбидные расстройства*. М.; 1997. С.28-53).
- Watkins L.L., Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 137(3): 453-457.
- Polishchuk Yu.I. On the failure of the clinical method in psychiatry. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva* 1991; 4:90-92. Russian. (Полищук Ю.И. О недостаточности клинического метода в психиатрии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева* 1991; 4:90-92).
- Veyn A.M., Voznesenskaya T.G., Golubev V.L., Dyukova G.M. Depression in neurological practice. Moscow: MIA; 2007. Russian. (Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. *Депрессия в неврологической практике*. М.: МИА; 2007).
- Penninx B.W., Beekman A.T., Honig A. et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(3):221-227.
- Berg A., Palomäki H., Lehtihalmes M. Poststroke depression: an 18-month follow-up. *Stroke* 2003;34(1):138-43.
- Hackett M.L., Yapa C., Parag V., Anderson C.S. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36(6):1330-40.
- Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-389.
- Pogosova G.V., Koltunov I. E., Melik-Ogandzhanyan G. Yu., Sokolova O. Yu. Compliance to cardiovascular treatment: clinicians and patients' problem. *Cardiovascular therapy and prophylaxis* 2009;4:98-102. Russian. (Порогова Г.В., Колтунов И.Е., Мелик-Оганджян Г.Ю., Соколова О.Ю. Приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: проблема врачей и пациентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;4:98-102).
- Belova A.N., Shchetpova O.N., editors. Scale tests and questionnaires in medical rehabilitation. Moscow: Antidor; 2002. Russian. (Белова А.Н., Щетпова О.Н., редакторы. *Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации*. М.: Антидор; 2002).

Поступила 19.01.2010

Принята в печать 19.04.2010