

Депрессия у пациентов со смешанной деменцией

Взаимосвязь болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных расстройств

Учитывая, что болезнь Альцгеймера развивается в пожилом возрасте, как правило, на фоне множественных сосудистых факторов риска, можно предположить, что в ряде случаев она сочетается с цереброваскулярными расстройствами. Дегенеративные и сосудистые поражения могут способствовать развитию деменции или быть ее первичной причиной. Однако в какой мере сопутствующие цереброваскулярные расстройства определяют развитие деменции, ее клинические проявления и скорость прогрессирования, неизвестно.

Риск развития болезни Альцгеймера повышен после инсульта или транзиторных ишемических атак. Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность или инсульт могут играть роль пускового фактора вследствие нарушения компенсаторного церебрального резерва. Вероятность возникновения постинсультной деменции выше у тех пожилых больных, у которых до инсульта имела место атрофия медиальных отделов височных долей. Кроме того, у пациентов, перенесших транзиторные ишемические атаки, последующее снижение когнитивных функций достоверно коррелировало со степенью церебральной атрофии, а не с наличием клинически «немых» инфарктов на магнитно-резонансной томограмме. Если цереброваскулярное заболевание способно запускать развитие болезни

Альцгеймера, то с большей степенью вероятности эти два патологических процесса тесно взаимосвязаны.

Все известные факторы риска развития болезни Альцгеймера имеют сосудистую природу, ведут к снижению церебральной перфузии, являются факторами риска развития и сосудистой деменции. В настоящее время к факторам риска развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера относятся:

- пожилой и старческий возраст;
- носительство гена апополипротеина Е4;
- артериальная гипертензия;
- атеросклероз аорты и сонных артерий;
- ишемическая болезнь сердца;
- фибрилляция желудочков;
- сахарный диабет;
- гиперлипидемия;
- гипергомоцистемия;
- гиподинамия;
- ожирение;
- курение.

Сочетание болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных расстройств у одного и того же больного часто расценивается как смешанная деменция. Впервые в 1962 г. J. Delay и S. Brion описали сочетание сосудистого и дегенеративного видов поражений у одного и того же пациента с деменцией и назвали это состояние сенильной смешанной деменцией. Смешанная деменция в настоящее время — это вторая по частоте причина деменции в пожилом возрасте, которая встречается в 15-25% случаев.

По данным патоморфологических исследований, сосудистые изменения часто сочетаются с болезнью Альцгеймера: по результатам разных патоморфологических исследований, частота смешанной деменции составляет от 2 до 46,4%, а болезни Альцгеймера — от 23,6 до 51%. Морфологические признаки «чистой» сосудистой деменции на аутопсии встречаются реже, чем она диагностируется клинически, и у 30% пациентов с сосудистой деменцией наблюдаются изменения, характерные для болезни Альцгеймера. На аутопсии у 60-90% пациентов с болезнью Альцгеймера выявляется различная цереброваскулярная патология, у 30% — постинсультные кисты. При этом на месте очага обнаруживается скопление амилоида и меньшее число нейрофибриллярных клубочков.

Гипоксию мозга считают одним из факторов риска развития болезни Альцгеймера у генетически предрасположенных лиц. Известно, что нейроны гиппокампового круга наиболее уязвимы к гипоксическому повреждению, уменьшающаяся по мере старения организма церебральная перфузия может стать причиной болезни Альцгеймера. Большое значение имеют длительность, выраженность гипоперфузии и возраст пациентов. По результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, в течение последующих двух лет болезнь Альцгеймера развивалась только у тех пациентов с возможной БА, у которых определялось значительное снижение церебральной перфузии в области гиппокампа.

Диагностика смешанной деменции

В настоящее время не существует определенных диагностических критериев, при помощи которых можно было бы четко разграничить болезнь Альцгеймера и смешанную деменцию. Некоторые авторы считают, что смешанная деменция имеет место только в случае достаточных сосудистых и дегенеративных поражений головного мозга, необходимых для постановки диагнозов болезни Альцгеймера и сосудистой деменции по отдельности. Высказывается и другая точка зрения, согласно которой диагностика должна основываться только на болезни Альцгеймера с сопутствующими цереброваскулярными изменениями (артериальной гипертензией в сочетании с очаговыми изменениями головного мозга сосудистой природы, гемодинамически значимым стенозом магистральных артерий головного мозга и т.д.). Существует также предположение о том, что деменцию вызывает взаимодействие между обоими видами поражений головного мозга, при этом наличие каждой не может отдельно приводить к деменции.

По мнению Н.Н. Яхно и соавт., для обоснованного диагноза смешанной деменции необходимы не только клинические и инструментальные признаки болезни Альцгеймера и сосудистого поражения головного мозга, но и доказательства участия каждого из этих процессов в формировании клинических симптомов деменции. Доказательством могут служить обнаруженные в ходе нейропсихологического обследования характерные для болезни Альцгеймера первичные мнестические расстройства с присущими сосудистым нарушениям признаками лобной дисфункции.

Диагноз смешанной деменции устанавливается при наличии у пациента

деменции и одновременном присутствии клинических, нейропсихологических, инструментальных и морфологических признаков болезни Альцгеймера и цереброваскулярного поражения головного мозга. Однако степень и скорость нарастания когнитивных нарушений в решающей степени определяют именно альцгеймеровские изменения.

Депрессия при смешанной деменции

Для эмоционального статуса пациентов со смешанной деменцией характерны снижение фона настроения, депрессия, эмоциональная лабильность. По мере прогрессирования когнитивного дефекта депрессия у больных с деменцией встречается реже. Так, депрессия сопутствует сосудистой деменции в 30-71% случаев, а дегенеративным деменциям — только в 20-30% случаев. Например, при болезни Альцгеймера наличие депрессии является прогностически неблагоприятным признаком. У таких пациентов отмечается высокий риск эпизодов возбуждения, психозов. При патоморфологических исследованиях у пациентов с болезнью Альцгеймера и депрессией находят значительное снижение содержания в большей степени серотонина, норадреналина, в меньшей — дофамина. Депрессия при болезни Альцгеймера характеризуется тревожностью, беспокойством, апатией. Возникает чувство отчаяния, наблюдаются снижение аппетита, потеря веса, нарушения сна. Несмотря на присутствие суицидальных мыслей, попытки самоубийства бывают редко. Однако, по данным патоморфологических исследований, у самоубийц часто находят изменения, характерные для болезни Альцгеймера, хотя при жизни заболевание диагностировано не было. По этой причине предполагают, что на самом деле частота самоубийств при болезни Альцгеймера выше, чем принято считать.

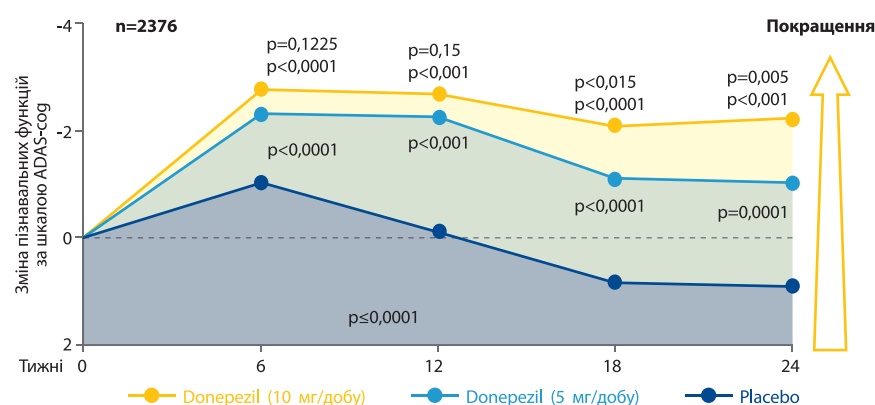
При сосудистой деменции депрессия встречается чаще и носит более тяжелый характер, чем при болезни Альцгеймера. У пациентов с сосудистой деменцией признаки депрессии отмечаются в 30-50% случаев. Такой разброс данных обусловлен методиками установления депрессии. При цереброваскулярных заболеваниях она редко обнаруживается из-за того, что важность ее диагностики и лечения недооценивается. Между тем депрессия ухудшает течение и прогноз цереброваскулярных заболеваний, существенно ограничивает возможности реабилитации пациентов, затрудняет восстановление когнитивных нарушений, значительно снижает качество жизни как самого пациента, так и членов его семьи.

С одной стороны, длительно существующая депрессия является и прямым, и опосредованным фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний. С другой стороны, цереброваскулярное заболевание само по себе может приводить к формированию депрессивных расстройств. В таком случае депрессия может быть как психологической реакцией на неврологический дефект, так и прямым следствием органического поражения головного мозга. В каждом конкретном случае вклад психологических и органических причин в развитие депрессии различен. Депрессия часто возникает после перенесенного инсульта, а также у пациентов с транзиторными



ДОНЕПЕЗИЛ
побачити фарби життя...

Мета лікування деменції — збереження самостійності і соціальної активності



Готье С.Г., «Хвороба Альцгеймера: переваги ранньої фармакологічної терапії». Польський Неврологічний огляд, 2008, 4 том, дод. Б.

АЛЗЕПІЛ в дозі 5–10 мг один раз на добу
достовірно покращує пізнавальну
діяльність, здатність
до самообслуговування і якість життя
у пацієнтів з деменцією



Протипоказання. Гіперчутливість до донепезилу гідрохлориду, похідних піперидину або до будь-яких допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Діарея, підвищена втомлюваність, нудота, блювання, безсоння. Р.П. № UA/10701/01/01-02. **Виробник.** Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС/ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



ишемическими атаками. Изучив связь депрессии с цереброваскулярными заболеваниями в 1997 г., G.S. Alexopoulos и соавт. и K.R. Krishnan и соавт. сформулировали концепцию сосудистой депрессии. Согласно данной концепции ишемические изменения в головном мозге могут приводить к депрессии. Для сосудистой депрессии характерны потеря интересов, психомоторная заторможенность. При этом не наблюдаются такие типичные черты депрессии, как чувство вины и тоски, а одним из самых специфических симптомов является апатия.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Наряду с коррекцией сердечно-сосудистых факторов риска, для того чтобы замедлить прогрессирование когнитивных расстройств, необходимо возместить нейротрансмиссивный дефицит. В патогенезе когнитивных нарушений основных заболеваний, вызывающих смешанную деменцию, важную роль играет холинергический дефицит. С целью коррекции холинергического дефицита уже более 20 лет используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы. В плацебо-контролируемых исследованиях доказана способность ингибиторов ацетилхолинэстеразы улучшать и стабилизировать когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера (прежде всего на стадии легкой и умеренной деменции), сосудистой и смешанной деменции, деменцией с тельцами Леви и деменцией на фоне болезни Паркинсона. По некоторым данным, ацетилхолинэргические и глутаматергические препараты оказывают более выраженный эффект при смешанной деменции, а не при «чистой» болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.

Целесообразность применения ацетилхолинэргических препаратов у больных со смешанной деменцией обусловлена наличием ацетилхолинэргической недостаточности как при болезни Альцгеймера, так и при сосудистой деменции и роли указанного нейротрансмиссивного дефицита в формировании когнитивных нарушений. Причина ацетилхолинэргической недостаточности при сосудистой деменции — поражение в результате лейкоареоза перивентрикулярного белого вещества, в котором проходят основные ацетилхолинэргические проводники в кору головного мозга из ядра Мейнерта. Помимо влияния на когнитивные функции ингибиторы ацетилхолинэстеразы уменьшают выраженность психотических нарушений, агрессивности, возбуждения. Считается, что психотические нарушения могут быть предиктором эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы при деменции. Их раннее назначение позволяет отсрочить развитие тяжелых поведенческих осложнений. Вследствие этого снижается необходимость в приеме нейролептиков и сохраняется возможность пребывания больного в семье. При этом эффекты ингибиторов ацетилхолинэстеразы дозозависимы.

В настоящее время в клинической практике применяются три ингибитора ацетилхолинэстеразы, которые различаются по механизму действия. Ривастигмин блокирует как ацетил-, так и бутирилхолинэстеразу, галантамин, помимо ингибирования ацетилхолинэстеразы, аллостерически модулирует никотиновые рецепторы. Донепезил — это высокоселективный обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, он преимущественно ингибирует ацетилхолинэстеразу, а не бутирилхолинэстеразу. Это объясняет его лучшую по сравнению с другими ингибиторами ацетилхолинэстеразы переносимость. Согласно систематическому обзору Кокрановской базы данных донепезил

в дозе 10 мг достоверно улучшал когнитивные и аффективно-поведенческие симптомы у пациентов с сосудистой деменцией.

Особое значение приобретает оценка эффективности препарата в долгосрочной перспективе. В плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 12 месяцев на фоне приема донепезила 10 мг в сутки замедлялась скорость прогрессирования когнитивного снижения. Длительное наблюдение за пациентами (три года) показало, что при более раннем начале приема донепезила степень когнитивного снижения оказывалась меньше, чем при его отсроченном назначении у лиц, в начале исследования принимавших плацебо.

На сегодняшний день донепезил — единственный ингибитор ацетилхолинэстеразы, эффективность которого доказана в плацебо-контролируемом исследовании и при тяжелой стадии болезни Альцгеймера. При этом было отмечено не только улучшение когнитивных нарушений, но и положительная динамика по шкале общего клинического впечатления. Кроме того, уменьшалась выраженность тревоги, депрессии, апатии и психотических нарушений.

В многочисленных исследованиях сравнивалась эффективность приема донепезила у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменцией. Пациенты со смешанной деменцией лучше реагировали на прием препарата, у них наблюдалась более длительная стабилизация, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. При стабилизации состояния больного и хорошей переносимости целесообразно продолжать прием ингибитора ацетилхолинэстеразы как можно более длительное время. Несмотря на то что применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы повышает стоимость лечения, данный метод экономически выгоден, поскольку снижает расходы по уходу за пациентом.

О патогенетической связи цереброваскулярных расстройств и нейродегенеративного процесса свидетельствует тот факт, что для лечения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера эффективны одни и те же препараты: холиномиметические средства, мемантина гидрохлорид. При этом ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантина гидрохлорид имеют различные нейрохимические и клинические мишени, поэтому не взаимодействуют и могут назначаться одновременно. Наиболее целесообразно применение комбинированной терапии при недостаточной эффективности монотерапии. P.N. Tariot и соавт. установили, что комбинированная терапия (донепезил в сочетании с мемантином) отличается достоверно большей эффективностью в отношении поведенческих расстройств по сравнению с монотерапией.

Антидепрессанты

При наличии депрессии у больных со смешанной деменцией показан прием антидепрессантов в средних терапевтических дозах. Преимущество имеют препараты, не оказывающие антихолинэргического действия. Наиболее предпочтительны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. В связи с этим средством выбора для лечения депрессии у пациентов с деменцией может стать венлафаксин (Велаксин), препарат, который обеспечивает быстрый антидепрессивный эффект благодаря двойному действию.

Было установлено, что депрессия при деменции, вероятнее всего, развивается не как психологическая реакция на когнитивные нарушения, а как следствие вовлечения моноаминергических систем, прежде всего норадренергической и серотонинергической.

Венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин являются сильными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и слабыми ингибиторами обратного захвата допамина. Велаксин обладает двойным действием: он устраняет дефицит серотонина и норадреналина в нейрональных синапсах, что позволяет достичь наиболее высокой эффективности, наиболее раннего антидепрессивного эффекта, купировать не только депрессию, но и тревогу. Велаксин характеризуется высокой селективностью действия, он не оказывает влияния на мускариновые, гистаминергические и адренергические рецепторы, что обеспечивает высокий профиль безопасности и переносимости.

По антидепрессивному действию Велаксин не уступает трициклическим антидепрессантам и даже в минимальных терапевтических дозах — амитриптилину.

Как показал метаанализ данных восьми сопоставимых клинических исследований с участием 2045 больных с депрессией тяжелой степени (от 20 баллов по шкале оценки депрессии Гамильтона), антидепрессивное действие Велаксина значительно превосходит действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Заключение

Лечение смешанной деменции должно быть направлено на коррекцию имеющихся сосудистых факторов риска и возмещение нейротрансмиссивного дефицита. Принципы лечения и схемы применения лекарственных препаратов как при смешанной деменции, так и при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции похожи. По некоторым данным, лечение ацетилхолинэргическими и глутаматергическими препаратами оказывает более выраженный эффект именно при смешанной деменции. У пациентов

пожилого возраста при достижении адекватного контроля сосудистых факторов риска деменция может прогрессировать медленно с длительными периодами стационарного состояния.

Депрессия очень распространена при цереброваскулярных заболеваниях, может быть фактором риска развития цереброваскулярной патологии и непосредственным симптомом сосудистого поражения головного мозга. Депрессия усугубляет когнитивную дисфункцию и снижает повседневную активность пациента. Клиническая эффективность антидепрессантов при цереброваскулярной патологии базируется не только на улучшении психопатологического статуса, но и на нейропластичности головного мозга, что позволяет добиться более быстрого и полного восстановления неврологических функций. Своевременное и адекватное лечение депрессии при цереброваскулярной патологии должно стать неотъемлемой частью нейрореабилитации пациентов с сосудистыми поражениями головного мозга. При выборе антидепрессантов для лечения депрессии у больных с цереброваскулярной патологией предпочтение следует отдавать препаратам с минимальными побочными эффектами и лекарственными взаимодействиями из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Для достижения оптимального результата необходимо назначать клинически эффективные дозы и проводить длительные курсы терапии. Депрессию также может усугубить холинергический дефицит, имеющийся у пациентов с деменцией. В связи с этим у пациентов с деменцией и депрессией наиболее эффективна комбинация антидепрессанта с ингибитором ацетилхолинэстеразы.

Список литературы в редакции.
Эффективная фармакотерапия. 25/2016.



ВЕЛАКСИН®
ВЕНЛАФАКСИН

**Європейський антидепресант
подвійної дії**

- Унікальний дозозалежний ефект¹**
- Достовірне зниження рівня тривоги вже з першого тижня лікування²**
- Більш ефективний ніж СИЗС при лікуванні депресії³**
- Хороша переносимість⁴**
- Прийом препарату 1 раз на добу**

Велаксин® — препарат першого вибору для лікування депресії і тривоги в міжнародних і українських протоколах по психіатрії

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Супутнє застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. **Побічні реакції.** Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. **Р.С.** №UA/3580/02/01-03. **Виробник.** Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol 12, Suppl 1:20-29 (2000). 2. Khan A. et al 1998 «The use of Venlafaxine in the treatment of Major Depression and Major Depression associated with anxiety: a dose-response study». 3. Bauer M, Tharmanathan P. et al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172-85. 4. Pollack et al, Depress Anxiety 2007;24 (1):1-14

Представництво «ЕГІС ФАРМАС»ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38