А.Е. Дубенко, д.м.н., профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков, **В.И. Коростий,** к.м.н., Харьковский национальный медицинский университет

Коморбидность деменции и депрессии у пожилых больных: диагностическая и терапевтическая тактика

(продолжение, начало в № 22/1 за 2009 г.)

А.Е. Дубенко

Дифференциальный диагноз деменции и депрессии

При диагностике депрессии пожилого возраста возникают трудности, характерные для геронтопсихиатрии в целом. К их числу относятся: сложность разграничения депрессии как синдрома психического заболевания от депрессии, представляющей собой соразмерный ответ на неблагоприятные жизненные события, сопутствующие старению (утрата близких людей, социальная неустроенность и др.); трудности, связанные с дифференцировкой соматических проявлений депрессии, от собственно соматической патологии; необходимость решения вопроса о первичности или вторичности депрессии по отношению к биологическим и психологическим последствиям хронического соматического заболевания; учет «недифференцированности» психопатологических симптомов в глубокой старости при разграничении симптомов депрессии и проявлений начинающейся деменции.

В тех случаях, когда затруднена дифференциация депрессии и начинающейся деменции, установить диагноз помогают психопатологический анализ особенностей начала болезни и ее развития, ретроспективная оценка анамнеза больного, а также данные нейропсихологического обследования, установление неврологических проявлений заболевания. Особую помощь оказывает в этом обследование больного с помощью компьютерной томографии.

Следует отметить ряд проблем, подтверждающих актуальность дифференциальной диагностики деменции и депрессии, необходимость которой нередко игнорируется клиницистами, сталкивающимися в основном с более молодыми пациентами, у которых проведение дифференциальной диагностики этих состояний не вызывает сложностей, а зачастую в ней вообще нет необходимости. В то же время у пожилых больных нарушения памяти и процессов мышления не только сопровождают депрессию, но и нередко являются ее основными симптомами.

Именно этим обусловлена терминология, определяющая депрессивные расстройства у пожилых пациентов, – «псевдодеменция», «связанная с депрессией когнитивная дисфункция». Преобладание подобной симптоматики – причина того, что нередко у пожилых больных с депрессией все лечебные мероприятия направлены на терапию деменции.

Оба заболевания обычно дебютируют после 60 лет, как правило, протекают в скрытой форме, хотя течение депрессии может быть и подострым. Несмотря на то что аффективный статус у пациентов крайне сходен, течение болезни имеет некоторые различия: у больных с депрессией чаще наблюдается флуктуация симптоматики, в то время как при болезни Альцгеймера отмечается прогрессирующее ухудшение. При этом необходимо отметить, что у пациентов с сосудистой деменцией также может наблюдаться флуктуация симптоматики, хотя менее выраженная, чем у больных с депрессией. У больных как с ранними формами деменции, так и с депрессивными расстройствами в пожилом возрасте отмечают нарушения памяти значительно более осознанные, чем у больных с деменцией. Нарушение цикла сон-бодрствование встречается при обеих патологиях, однако у больных с депрессией значительно чаще. Нарушения речи, праксиса и письма могут служить одним из дифференциальных диагностических показателей, поскольку у больных с депрессией встречаются крайне редко даже при тяжелой форме заболевания, а у пациентов с деменцией обычно отмечаются при средней и тяжелой стадиях депрессии.

Данные тестирования памяти у больных с депрессией, как правило, превосходят субъективную оценку, а у пациентов с деменцией эти результаты оказываются хуже.

Несмотря на то что при дифференциальной диагностике этих состояний терапия ex juvantibus недопустима, необходимо помнить, что улучшение состояния, в том числе и когнитивных функций, свидетельствует в пользу депрессивного расстройства.

При проведении дифференциальной диагностики депрессии и деменции у пожилых больных следует обратить внимание на высокую коморбидность этих расстройств в данной возрастной группе.

Итак, течение заболевания и особенности поведения пожилых больных с депрессией и деменцией имеют некоторые различия, характерные только для начальной стадии этих заболеваний при отсутствии сочетания одной патологии с другой. Учет вышеописанных различий позволяет проводить дифференциальную диагностику деменции и депрессии у пожилых пациентов и облегчает выбор адекватных психодиагностических методик на основе данных клинического, неврологического и психиатрического обследования.

Необходимо отметить, что актуальность дифференциальной диагностики деменции и депрессии в первую очередь характерна для геронтологической клинической практики, когда на первый план выходят симптомы нарушения социального функционирования. Не случайно выраженные депрессивные расстройства у пожилых больных принято считать «псевдодеменцией», выделять «связанную с депрессией когнитивную дисфункцию» и т. п. В то же время своевременная дифференциальная диагностика этих расстройств, чрезвычайно распространенных в пожилом возрасте, позволяет определить оптимальный терапевтический подход.

Не следует забывать и о часто встречающейся коморбидности депрессии и деменции. Наличие у больного деменции (в частности, при болезни Альцгеймера или при сосудистой деменции) и депрессивного расстройства является актуальной клинической проблемой. Отмечают двунаправленное неблагоприятное взаимовлияние на биологическом и поведенческом уровнях, ухудшающее прогноз болезни. Например, депрессия на фоне болезни Альцгеймера является одним из четырех важнейших предикторов необходимой госпитализации. Рост летальности при коморбидности депрессии и соматических заболеваний с деменцией в ряде работ связывают с наличием общих механизмов патогенеза, обусловливающих возможность «суммирования» двух патологических процессов. Так, у больных с депрессией были выявлены изменения иммунной регуляции и нейротрансмиттерного баланса, возникновение которых при деменции может негативно повлиять на течение заболевания. В частности, имеются сообщения об увеличении концентрации в крови у пациентов с депрессией АКТГ, β-эндорфинов, β-липотропина, что, в свою очередь, связано с появлением дефектных субпопуляций лимфоцитов. Отмечено, что у лиц, страдающих депрессией, нарушен синтез простагландинов E1 и E2, участвующих в процессах воспаления. Также у них выявлены признаки повышения холинергического тонуса, ассоциирующиеся с разнообразными изменениями вегетативной регуляции органов и систем организма (сердечно-сосудистой, дыхательной и т.д.). Чувство телесного дискомфорта усугубляют свойственные депрессии соматовегетативные нарушения: астения со снижением физической активности, алгии и другие соматизированные и конверсионные симптомы (снижение массы тела, нарушение сна, головокружение, тремор, тахикардия, боль в грудной клетке, диспноэ, диспептические явления: горечь, сухость во рту, запоры, метеоризм). Психические симптомы депрессии (замедление мышления, адинамия) могут усугублять когнитивный дефицит.

Коморбидная соматическая патология и взаимодействие препаратов

У больных с коморбидностью деменции и депрессии при выборе препарата для терапии в первую очередь необходимо учитывать возможность влияния антидепрессантов на когнитивные функции, а препаратов, применяемых для лечения деменции – на депрессивные симптомы, а также фармакокинетическое взаимодействие этих групп препаратов.

Также необходимо провести анализ сопутствующей терапии больного для исключения продепрессантов и препаратов, ухудшающих когнитивное функционирование. Важность этой проблемы трудно переоценить, учитывая частоту отягощенности пожилых пациентов соматической патологией. О распространенности коморбидной соматической патологии у больных с деменцией можно судить по данным, приведенным в таблице 1. В большинстве случаев отмечают два и более сопутствующих соматических заболеваний.

Если исключить продепрессанты и препараты, ухудшающие когнитивное функционирование, невозможно, их количество нужно минимизировать. Кроме того, по возможности необходимо уменьшить степень полипрагмазии у этих больных. Для оставшихся препаратов необходимо учитывать фармакокинетические взаимодействия с антидепрессантами и препаратами для лечения деменции.

Таблица 1. Коморбидная соматическая патология у больных с деменцией

Сердечно-сосудистая патология:	**73,80%**
ИБС, стенокардия	**46,10%**
ИБС, постинфарктный кардиосклероз	**1,50%**
ИБС, нарушения ритма	**12,30%**
Гипертоническая болезнь I - II ст.	**3,1%**
Вегетососудистая дистония	**10,80%**
Патология желудочно-кишечного тракта	**52,30%**
Желчнокаменная болезнь	**10,80%**
Синдром раздраженной толстой кишки	**3,10%**
Хронический гломерулонефрит	**3,10%**
Хронический пиелонефрит	**18,50%**
Мочекаменная болезнь	**15,30%**
Узловой зоб	**3,10%**
Сахарный диабет 2 типа	**4,6%**
Ожирение	**4,60%**
Патология дыхательной системы	**13,80%**

Отмечая актуальность накопления и систематизации сведений о взаимодействии препаратов в гериатрической практике, в частности при лечении больных с коморбидностью деменции и депрессии, приводим данные о возможных эффектах при одновременном применении препаратов для лечения депрессии и деменции с другими лекарственными средствами (табл. 2).

Тактика врача: рекомендации по ведению пациентов с коморбидной патологией

Показанием для применения антидепрессантов у пациентов с деменцией является наличие депрессии. В литературе встречается мнение, что в случае сочетания депрессии и деменции у пациентов de novo применение антидепрессантов должно предшествовать назначению патогенетического лечения деменции. Это связано с тем, что когнитивные расстройства в этих случаях могут иметь вторичный характер по отношению к эмоциональным нарушениям на фоне псевдодеменции. Под псевдодеменцией в психиатрии традиционно понимают нарушения, обусловленные функциональными психиатрическими расстройствами (депрессия, шизофрения, истерия), которые по своим проявлениям напоминают деменцию. Основной причиной псевдодеменции является депрессия (депрессивная псевдодеменция, когнитивные нарушения при депрессии), которая у пожилых людей нередко протекает атипично. Для депрессии характерны ухудшение настроения, аппетита, потеря массы тела, нарушение сна (бессонница или гиперсомния), психомоторное возбуждение или заторможенность, утомляемость, наличие суицидальных мыслей. Также к ее проявлениям можно отнести хронический болевой синдром или злоупотребление алкоголем. Поскольку большинство этих симптомов не специфичны для депрессии, при оценке состояния пациента может понадобиться консультация психиатра. Следует отметить, что псевдодеменция, как правило, начинается внезапно, симптоматика быстро прогрессирует, возможно указание на наличие психиатрической патологии в анамнезе, пациенты часто жалуются на ухудшение памяти, при тестировании нередко отвечают: «Я не знаю». При нейропсихологическом исследовании у больных с депрессией выявляют нарушения, преимущественно связанные с расстройствами внимания, скоростью психомоторных процессов, способностью анализировать детали. Мнестические нарушения затрагивают как недавние, так и отдаленные события, иногда отмечаются существенные различия в результатах выполненных заданий практически одинаковой сложности. В отличие от пациентов с деменцией при псевдодеменции расстройства памяти преимущественно обусловлены нарушением мотивации при сохранности называния предметов, способности к счету или тестам на апраксию. Следует учитывать, что депрессия может быть одним из первых проявлений развивающейся деменции, в связи с чем термин «псевдодеменция» вызывает определенные возражения. Депрессия отмечается в основном на ранних стадиях заболеваний, приводящих к деменции; по мере прогрессирования процесса, сопровождающегося усугублением когнитивных функций, депрессия встречается значительно реже.

Таблица 2. Взаимодействие лекарственных препаратов, применяемых для лечения деменции и депрессии, с другими лекарственными средствами

Лекарственный препарат	Эффект взаимодействия
Мемантин	
Антихолинергические средства	Усиление действия антихолинергических средств
Барбитураты	Усиление действия барбитуратов
Антипсихотические средства (нейролептики)	Усиление действия антипсихотических средств (нейролептиков)
Галантамин	
Антихолинэстеразные средства и холиномиметики	Аддитивное действие
Антихолинергические средства	Антагонизм в отношении антихолинергического действия
Ингибиторы изоферментов CYP2D6, CYP3A4 системы цитохрома P450	Существует вероятность усиления побочных эффектов галантамина
Суксаметоний	Существует вероятность усиления действия суксаметония, что обусловлено антихолинэстеразным эффектом галантамина
Пароксетин, кетоконазол	Повышение биодоступности галантамина
Ривастигмин	
Деполяризующие миорелаксанты	Возможно усиление действия деполяризующих миорелаксантов во время наркоза
Антихолинергические средства	Возможно изменение активности антихолинергических средств
Гинкго билоба	
Антикоагулянты, антиагреганты (в том числе ацетилсалициловая кислота)	Имеются сообщения о том, что при применении препаратов гинкго билоба и одновременном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, в том числе ацетилсалициловой кислоты, повышается риск развития кровоизлияния в мозг
Токоферол	
Препараты железа	Имеются сообщения об уменьшении эффективности лечения препаратами железа у детей
Дикумарол	Возможно изменение эффектов дикумарола
Варфарин	Возможно изменение эффектов варфарина
Циклоспорин	Повышение абсорбции циклоспорина
Пирацетам	
Средства, оказывающие стимулирующее влияние на ЦНС	Возможно усиление стимулирующего действия на ЦНС
Препараты гормонов щитовидной железы	Возможно развитие центральных эффектов: тремор, беспокойство, раздражительность, нарушение сна, спутанность сознания
Экстракт щитовидной железы, содержащий трийодтиронин и тетрайодтиронин	Описан случай взаимодействия пирацетама при одновременном применении с экстрактом щитовидной железы, содержащим трийодтиронин и тетрайодтиронин, когда у пациента отмечали беспокойство, раздражительность и расстройство сна
Препараты гормонов щитовидной железы	Возможно развитие центральных эффектов: тремор, беспокойство, раздражительность, нарушение сна, спутанность сознания
Аценокумарол	Возможно усиление антикоагулянтного действия аценокумарола при одновременном применении пирацетама в высоких дозах у пациентов с венозным тромбозом
Антипсихотические средства	Усиление действия антипсихотических средств, повышение риска развития экстрапирамидных расстройств
Селегилин	
Этанол	Усиление действия этанола
Имипрамин, дезипрамин (трициклические антидепрессанты производные дибензазепина)	Усиление побочных действий селегилина (повышение температуры тела, артериальная гипертензия, тахикардия, дезориентация, судороги)
Флуоксетин (СИОЗС)	Возможны нарушения со стороны ЦНС и гемодинамики
Кодеин, фентанил, бупренорфин (опиоидные аналгетики)	Усиление побочных действий селегилина (повышение температуры тела, артериальная гипертензия, тахикардия, дезориентация, судороги)
Леводопа	Селегилин усиливает действие леводопы путем повышения концентрации допамина в ЦНС
Амантадин	Усиление действия амантадина
Норэпинефрин, допамин, эпинефрин (катехоламины)	Усиление действия катехоламинов
Антихолинергические средства	Усиление действия антихолинергических средств
Ингибиторы МАО типа А	Возможно развитие артериальной гипотензии
Леводопа	
Фенитоин, М-холиноблокаторы, клозепин, метионин, клонидин, диазепам, пиридоксин антипсихотические средства (нейролептики) производные тиоксантена, бутирофенона, дифенилбутилпиперидина, фенотиазина	Возможно уменьшение противопаркинсонического действия
Соли лития	Возможно повышение риска развития дискинезий и галлюцинаций
Резерпин, папаверина гидрохлорид	Возможно значительное уменьшение противопаркинсонического действия
Бета-адреномиметики, суксаметоний, средства для наркоза	Возможны нарушения сердечного ритма
Ингибиторы МАО (за исключением ингибиторов МАО типа В)	Возможны нарушения кровообращения. Это связано с накоплением под влиянием леводопы допамина и норадреналина, инактивация которых замедляется под влиянием ингибиторов МАО
Антацидные средства	Повышение риска развития побочных эффектов
Тубокурарин	Повышается риск развития артериальной гипотензии
Трициклические антидепрессанты	Имеются данные об уменьшении биодоступности леводопы
Нимодипин	
Вальпроат натрия	Повышение концентрации нимодипина в плазме крови
Антигипертензивные средства	Возможно усиление антигипертензивного эффекта
Бета-адреноблокаторы	Возможна выраженная артериальная гипотензия и повышение риска декомпенсации сердечной деятельности
Фуросемид, аминогликозиды, цефалоспорины	Возможно ухудшение функции почек
Циметидин	Возможно небольшое повышение концентрации нимодипина в плазме крови и усиление его антигипертензивного действия
Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин	Значительно снижается биодоступность нимодипина
Амитриптилин	
Гуанетидин	Возможно уменьшение гипотензивного действия гуанетидина
Клонидин	Возможно уменьшение гипотензивного действия клонидина
Лекарственные средства, обладающие антихолинергической активностью	Возможно усиление антихолинергических эффектов
Барбитураты	Возможно уменьшение действия амитриптилина вследствие повышения его метаболизма
Флувоксамин (СИОЗС)	Повышение концентрации амитриптилина в плазме крови с риском развития токсического действия
Флуоксетин	Повышение концентрации амитриптилина в плазме крови и развитие токсических реакций вследствие угнетения изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450 под влиянием флуоксетина
Этанол	Усиление действия этанола, особенно в течение первых нескольких дней терапии
Антипсихотические средства (нейролептики)	Взаимное угнетение метаболизма, при этом происходит снижение порога судорожной готовности
Карбамазепин	Возможно уменьшение действия амитриптилина вследствие повышения его метаболизма
Сукральфат	Уменьшение абсорбции амитриптилина
Ингибиторы МАО	Возможно развитие гипертонического криза
Циметидин	Возможно замедление метаболизма амитриптилина, повышение его концентрации в плазме крови и развитие токсических эффектов
Антигипертензивные средства (за исключением клонидина, гуанетидина и их производных)	Возможно усиление антигипертензивного действия и риск развития ортостатической гипотензии
Флуконазол	Имеются сообщения о повышении концентрации амитриптилина в плазме крови, по-видимому, вследствие ингибирования под влиянием флуконазола изоферментов CYP2C9 и, возможно, CYP2D6 системы цитохрома P450, при участии которых осуществляется метаболизм трициклических антидепрессантов
Симпатомиметические средства	Возможно усиление действия симпатомиметических средств на сердечно-сосудистую систему и повышение риска развития нарушений сердечного ритма, тахикардии, тяжелой артериальной гипертензии
Сертралин	Описан случай развития серотонинового синдрома
Хинидин	Возможно замедление метаболизма амитриптилина
Пароксетин	
Алпразолам	Усиление действия алпразолама вследствие уменьшения его метаболизма в связи с ингибированием изоферментов CYP3A системы цитохрома P450 под влиянием пароксетина
Декстрометорфан, дигидроэрготамин	Описаны случаи серотонинового синдрома
Антипсихотические средства - производные фенотиазина, антидепрессанты, антиаритмические средства IC класса (препараты, метаболизирующиеся при участии изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450)	Возможно повышение концентрации в плазме крови средств, метаболизирующихся при участии изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450
Варфарин, пероральные антикоагулянты	Возможно увеличение времени кровотечения при неизмененном протромбиновом времени
Перфеназин	Усиление побочных эффектов со стороны ЦНС вследствие ингибирования метаболизма перфеназина под влиянием пароксетина
Интерферон	Возможно изменение антидепрессивного действия пароксетина
Трициклические антидепрессанты	Повышение концентраций в плазме крови трициклических антидепрессантов, риск развития серотонинового синдрома
Средства, индуцирующие или ингибирующие белковый метаболизм	Возможны изменения метаболизма и фармакокинетических параметров пароксетина
Циметидин	Повышение концентрации пароксетина в плазме крови
Триптофан	Одновременное применение может вызвать развитие серотонинового синдрома, проявляющегося ажитацией, беспокойством, расстройствами со стороны ЖКТ, включая диарею
Доксепин	
Хлорпромазин	Возможно развитие гиперпирексии
Этанол	Нарушение концентрации внимания и снижение скорости психомоторных реакций
Декстропропоксифен	Возможно усиление угнетающего действия на ЦНС
Толазамид	У больных с сахарным диабетом при совместном применении доксепина и толазамида возможно развитие выраженной гипогликемии
Гуанетидин и препараты со сходным механизмом действия	При одновременном применении доксепина в дозах более 200-250 мг возможно уменьшение или полное угнетение антигипертензивного действия гуанетидина и препаратов со сходным механизмом действия

Продолжение на стр. 44.

А.Е. Дубенко, д.м.н., профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков, **В.И. Коростий,** к.м.н., Харьковский национальный медицинский университет

Коморбидность деменции и депрессии у пожилых больных: диагностическая и терапевтическая тактика

Продолжение. Начало на стр. 42.

Лития карбонат	Возможны проявления нейротоксичности
Циметидин	Возможно повышение концентрации доксепина в плазме крови, усиление его основного действия, а также антихолинергического побочного действия
Антихолинергические средства	Возможно усиление антихолинергических эффектов
Имипрамин	
Антихолинергические средства	Аддитивное антихолинергическое действие
Ингибиторы МАО	Значительное повышение риска развития возбуждения, судорог, колебаний АД, гипертермии, комы
Мезатон (адреномиметики)	Увеличивается риск возникновения тахикардии, аритмии и артериальной гипертензии в связи с торможением инактивации катехоламинов имипрамином
Фенитоин	Возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови
Норэпинефрин (адреномиметики)	Увеличивается риск возникновения тахикардии, аритмии и артериальной гипертензии в связи с торможением инактивации катехоламинов имипрамином
Клонидин	Антигипертензивный эффект клонидина снижается, что, возможно, обусловлено торможением его связывания с пресинаптическими α-адренорецепторами
Лекарственные средства, оказывающие угнетающее влияние на ЦНС, этанол	Возможно значительное усиление угнетающего действия на ЦНС, гипотензивного действия, угнетение дыхания
Эпинефрин (адреномиметики)	Увеличивается риск возникновения тахикардии, аритмии и артериальной гипертензии в связи с торможением инактивации катехоламинов имипрамином
Циметидин	Замедление метаболизма имипрамина, повышение его концентрации в плазме крови и развитие токсических эффектов
Хинидин	Возможно повышение концентрации имипрамина в плазме крови, обусловленное уменьшением его выведения из организма
Барбитураты, ритонавир	Возможно уменьшение концентрации имипрамина в плазме крови
Сертралин	Возможно повышение концентрации имипрамина в плазме крови, обусловленное ингибированием изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450 под влиянием сертралина
Препараты гормонов щитовидной железы	Усиление адренергических эффектов, обусловленных повышением чувствительности адренорецепторов под влиянием препаратов щитовидной железы и угнетением инактивации (транспорт в адренергические аксоны) норэпинефрина под влиянием имипрамина, что может вызвать тахиаритмию и развитие приступов стенокардии
Пароксетин	Повышение концентрации имипрамина в плазме крови, обусловленное ингибированием изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450 под влиянием пароксетина
Эстрогены	Возможно нарушение метаболизма имипрамина
Кломипрамин	
Эпинефрин, норэпинефрин, фенилэфрин, изопреналин, эфедрин	Усиление действия указанных препаратов на сердечно-сосудистую систему, в том числе при их комбинации с местными анестетиками
Антиадренергические средства (гуанетидин, бетанидин, резерпин, клонидин и альфа-метилдопы)	Кломипрамин может снижать или полностью устранять антигипертензивное действие антиадренергических препаратов
Барбитураты	Возможно уменьшение концентрации кломипрамина в плазме крови вследствие индукции микросомальных ферментов печени под действием барбитуратов
Лекарственные средства, оказывающие угнетающее влияние на ЦНС	Возможно значительное усиление угнетающего действия на ЦНС, гипотензивного действия, угнетения дыхания
Ингибиторы МАО	Возможны гипертонический криз, гиперпирексия, миоклонус, генерализованные судороги, делирий и кома
Вальпроат натрия	Описан случай повышения концентрации в плазме крови кломипрамина и его метаболита десметилкломипрамина
Карбамазепин	Имеется сообщение о повышении концентрации в плазме крови кломипрамина и его основного метаболита (десметилкломипрамина) при одновременном применении с карбамазепином
Этанол	Возможно усиление действия этанола, особенно в течение первых нескольких дней терапии кломипрамином
Антипсихотические средства (нейролептики)	Возможно повышение уровня кломипрамина в плазме крови, снижение порога судорожной готовности и развитие судорог. Комбинация с тиоридазином может приводить к возникновению тяжелых аритмий
Эстрогены	Возможно нарушение метаболизма кломипрамина
Адеметионин	Описан случай развития серотонинового синдрома
Флуоксетин, флувоксамин	Возможно усиление действия на серотониновую систему. Указанные препараты могут повышать концентрацию кломипрамина в плазме крови, что сопровождается развитием соответствующих побочных эффектов
Циметидин	Возможно повышение концентрации кломипрамина в плазме крови вследствие ингибирования микросомальных ферментов печени под влиянием циметидина
Лекарственные средства, обладающие антихолинергической активностью	Возможно усиление антихолинергического действия
Пароксетин	Повышение концентрации в плазме крови метаболита кломипрамина S-десметилкломипрамина, по-видимому, в связи с ингибированием изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450
Эритромицин	Описан случай увеличения концентрации кломипрамина в плазме крови, что обусловлено ингибированием изоферментов CYP3A3/4 системы цитохрома P450 под влиянием эритромицина
Миансерин	
Противосудорожные препараты	Нельзя исключить уменьшение эффективности действия противосудорожных препаратов вследствие возможного снижения судорожного порога под влиянием миансерина
Тианептин	
Ингибиторы МАО	Возможны коллапс или внезапная артериальная гипертензия, гипертермия, судороги
Флуоксетин	
Диазепам, терфенадин, фенитоин, карбамазепин, тразодон, трициклические антидепрессанты, тетрациклические антидепрессанты	Флуоксетин угнетает метаболизм указанных препаратов, что приводит к увеличению их концентрации в плазме крови, усилению их терапевтического и побочного действия
Флекаинид, мексилетин, пропафенон, тиоридазин, зуклопентиксол	Возможно усиление эффектов указанных препаратов
Варфарин	Имеются сообщения об усилении эффектов варфарина
Сульпирид, метоклопрамид, пимозид, рисперидон, мапротилин, перфеназин, перициазин, трифлуоперазин, флуфеназин, галоперидол	Описаны случаи развития экстрапирамидных симптомов и дистонии
Имипрамин	Возможно увеличение концентрации имипрамина в плазме крови в 2-10 раз (может сохраняться в течение 3 недель после отмены флуоксетина)
Декстрометорфан	Описан случай развития галлюцинаций
Пропофол	Описан случай, при котором наблюдались спонтанные движения
Лекарственные средства, метаболизирующиеся при участии изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450	Возможно угнетение биотрансформации средств, метаболизирующихся при участии изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450
Дигоксин	Описан случай повышения концентрации дигоксина в плазме крови
Соли лития	Возможно повышение или уменьшение концентрации лития в плазме крови
Фенилпропаноламин	Описан случай, при котором наблюдались головокружение, снижение массы тела, гиперактивность
Гипогликемические средства	Возможно усиление действия гипогликемических средств
Дезипрамин	Возможно увеличение концентрации дезипрамина в плазме крови в 2-10 раз (может сохраняться в течение 3 недель после отмены флуоксетина)
Ингибиторы МАО, фуразолидон, триптофан, прокарбазин	Возможно развитие серотонинового синдрома (спутанность сознания, гипоманиакальное состояние, двигательное беспокойство, ажитация, судороги, дизартрия, гипертонический криз, озноб, тремор, тошнота, рвота, диарея)
Этанол, средства, оказывающие угнетающее влияние на ЦНС	Возможно значительное усиление угнетающего действия на ЦНС, а также повышение вероятности развития судорог
Эсциталопрам	
Карбамазепин	Нельзя исключить уменьшение концентрации циталопрама в плазме крови за счет усиления его метаболизма вследствие индукции карбамазепином микросомальных ферментов печени
Суматриптан (серотонинергические препараты)	Эффекты суматриптана и других серотонинергических препаратов могут усиливаться циталопрамом
Ингибиторы МАО	Возможно развитие гипертонического криза (серотониновый синдром)
Циметидин	Возможно умеренное повышение равновесной концентрации (Css) циталопрама в крови
Сертралин	
Селегилин (ингибиторы МАО)	Возможно развитие серотонинового синдрома (гипертермия, мышечная ригидность, миоклонус, а также проявления нестабильности психического и физиологического состояния организма, вплоть до развития делирия и комы)
Соли лития	Возможно усиление тремора
Антикоагулянты производные кумарина	Значительное увеличение протромбинового времени
Циметидин	Значительное снижение клиренса сертралина
Лекарственные средства, метаболизм которых происходит при участии изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450	Возможно повышение концентрации в плазме крови указанных средств вследствие ингибирования изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450 под влиянием сертралина
Лекарственные средства, обладающие высокой степенью связывания с белками крови	Сертралин может вытеснять из связи с белками плазмы другие средства, в результате чего повышается концентрация в плазме соответствующего активного вещества и повышается риск развития побочных эффектов
Моклобемид (ингибиторы МАО)	Возможно развитие серотонинового синдрома (гипертермия, мышечная ригидность, миоклонус, а также проявления нестабильности психического и физиологического состояния организма, вплоть до развития делирия и комы)
Дезипрамин	Возможно повышение концентрации дезипрамина в плазме крови
Флувоксамин	
Бромазепам	Повышение концентрации в плазме крови бромазепама и усиление побочных эффектов в связи с тем, что флувоксамин ингибирует процессы метаболизма этих бензодиазепинов
Теофиллин	Повышение концентрации теофиллина в плазме крови, что приводит к развитию токсических реакций. Это взаимодействие обусловлено тем, что флувоксамин в значительной степени ингибирует изофермент CYP1A2 системы цитохрома P450 (основной фермент, отвечающий за метаболизм теофиллина)
Толбутамид	Уменьшение клиренса толбутамида и его метаболитов, обусловленное ингибированием изофермента CYP2C9 системы цитохрома P450

Толбутамид	**Уменьшение клиренса толбутамида и его метаболитов, обусловленное ингибированием изофермента CYP2C9 системы цитохрома P450**
Алпразолам	**Повышение концентрации в плазме крови алпразолама и усиление побочных эффектов в связи с тем, что флувоксамин ингибирует процессы метаболизма этих бензодиазепинов**
Тримипрамин	**Повышение концентрации в сыворотке крови амитриптилина, кломипрамина, имипрамина, мапротилина, тримипрамина, обусловленное, по-видимому, тем, что флувоксамин является неконкурентным ингибитором изофермента CYP1A2 системы цитохрома P450, при участии которого происходит процесс N-деметилирования указанных антидепрессантов**
Кофеин	**Возможно уменьшение клиренса кофеина и усиление его эффектов. Данное взаимодействие обусловлено тем, что флувоксамин в значительной степени ингибирует изофермент CYP1A2 системы цитохрома P450, ответственного за метаболизм кофеина**
Пропранолол	**Повышение концентрации пропранолола в плазме крови, что, по-видимому, обусловлено ингибированием флувоксамином изофермента системы цитохрома P450, участвующего в метаболизме пропранолола**
Кломипрамин	**Повышение концентрации в сыворотке крови кломипрамина, обусловленное, по-видимому, тем, что флувоксамин является неконкурентным ингибитором изофермента CYP1A2 системы цитохрома P450, при участии которого происходит процесс N-деметилирования указанных антидепрессантов**
Мапротилин	**Повышение концентрации в сыворотке крови мапротилина, обусловленное, по-видимому, тем, что флувоксамин является неконкурентным ингибитором изофермента CYP1A2 системы цитохрома P450, при участии которого происходит процесс N-деметилирования указанных антидепрессантов**
Буспирон	**Возможно уменьшение эффективности буспирона**
Амитриптилин	**Повышение концентраций в сыворотке крови амитриптилина, обусловленное, по-видимому, тем, что флувоксамин является неконкурентным ингибитором изофермента CYP1A2 системы цитохрома P450, при участии которого происходит процесс N-деметилирования указанных антидепрессантов**
Клозапин	**Значительное повышение концентрации клозапина в плазме крови, что у некоторых пациентов сопровождается развитием токсических эффектов клозапина**
Диазепам	**Повышение концентрации в плазме крови алпразолама, бромазепама, диазепама и усиление побочных эффектов в связи с тем, что флувоксамин ингибирует процессы метаболизма этих бензодиазепинов**
Имипрамин	**Повышение концентрации в сыворотке крови имипрамина, обусловленное, по-видимому, тем, что флувоксамин является неконкурентным ингибитором изофермента CYP1A2 системы цитохрома P450, при участии которого происходит процесс N-деметилирования указанных антидепрессантов**
Варфарин	**Возможно повышение концентрации варфарина в плазме крови и появление риска развития кровотечений**
Галантамин	**Повышение вероятности усиления побочных эффектов галантамина**
Ингибиторы МАО	**Существует вероятность развития серотонинового синдрома, особенно при одновременном применении с необратимыми неселективными ингибиторами МАО**
Оланзапин	**Повышение концентрации оланзапина в плазме крови**
Хинидин	**Ингибирование метаболизма и клиренса хинидина**
Вальпроевая кислота	**Возможно усиление эффектов вальпроевой кислоты**
Галоперидол	**Повышение концентрации лития в плазме крови**
Карбамазепин	**Повышение концентрации карбамазепина в плазме крови, обусловленное ингибированием его метаболизма в печени главным образом за счет подавления активности изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450 под влиянием флувоксамина**
Метоклопрамид	**Описан случай развития экстрапирамидных нарушений**
Фенитоин	**Имеются отдельные сообщения об усилении побочного действия фенитоина**
Милнципран	
Клонидин и его производные	**Угнетение гипотензивного действия клонидина и его производных**
Эпинефрин, норэпинефрин	**Возможно развитие гипертонического криза и нарушений сердечного ритма**
Препараты лития, ингибиторы МАО, суматриптан	**Высокий риск развития серотонинового синдрома**
Дигоксин	**При одновременном приеме с дигоксином (особенно при парентеральном введении) существует опасность потенцирования гемодинамических нарушений**
Венлафаксин	
Лития карбонат	**Описан случай развития серотонинового синдрома**
Кломипрамин	**Усиление антихолинергических эффектов кломипрамина**
Флувоксамин	**Возможно усиление антихолинергического действия**
Ингибиторы МАО	**Возможно развитие тяжелых побочных реакций (тремор, миоклонус, повышенное потоотделение, тошнота, рвота, покраснение, головокружение, гипертермия и симптомы, сходные с ЗНС, судороги, вплоть до летального исхода)**
Галоперидол	**Выявлено снижение общего клиренса, увеличение AUC и повышение максимальной концентрации венлафаксина**
Варфарин	**Усиление антикоагулянтного действия варфарина**
Дезипрамин	**Увеличение AUC, минимальной и максимальной концентрации дезипрамина в плазме крови, усиление антихолинергических эффектов дезипрамина**
Рисперидон	**Повышается AUC рисперидона на 32%. Суммарный фармакокинетический профиль активных компонентов (рисперидон и 9-гидроксирисперидон) не изменяется**
Флуоксетин	**Возможно усиление антихолинергического действия**
Циметидин	**Циметидин ингибирует метаболизм венлафаксина при «первом прохождении» через печень, но не влияет на фармакокинетические процессы О-десметилвенлафаксина, при этом в большинстве случаев происходит лишь незначительное повышение общей фармакологической активности венлафаксина и О-десметилвенлафаксина (более выраженное при нарушениях функции печени и у лиц пожилого возраста)**
Индинавир	**Возможно уменьшение AUC и снижение максимальной концентрации индинавира**
Нортриптилин	**Усиление антихолинергических эффектов нортриптилина**

Примечание: МАО – моноаминоксидаза, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ЗНС – злокачественный нейролептический синдром.

Собственные наблюдения и анализ литературных источников позволили авторам определить принципы диагностики и терапии для этой категории пациентов.

При оценке состояния больного пожилого возраста с когнитивным дефицитом нужно помнить о схожести клинической картины деменции и депрессии. Поэтому необходимо начинать с дифференциальной диагностики этих состояний. При этом существуют сложности в использовании нейропсихологического и психодиагностического инструментария для ее проведения, что требует применения специализированных методик (Корнельской шкалы депрессии при деменции) или сочетания нескольких методик или шкал (MMSE и теста рисования часов) для исключения ложноположительного или ложноотрицательного результата.

Только после тщательной дифференциальной диагностики можно говорить о наличии у пациента сочетания деменции и депрессивного расстройства. Учитывая то что дебют и деменции, и депрессии у пожилых людей обычно принимается за проявление «старости» и больные (или их родственники) обращаются за медицинской помощью по истечении довольно продолжительного срока после начала заболевания, определить, какое из этих двух расстройств является у конкретного пациента первичным, обычно невозможно. На наш взгляд, целесообразнее выявить у больного доминирующее расстройство, которое определяет тяжесть клинической картины заболевания на данный момент.

При этом возможны те же сложности, что и при дифференциальной диагностике деменции и депрессии: когнитивные признаки могут быть обусловлены депрессивной симптоматикой, а те или иные показатели деменции принимают за проявление депрессии. Эта ситуация усложняется тем, что обе патологии у больного уже определены. Поэтому требования к психодиагностическому инструментарию для выполнения этой задачи еще больше возрастают. Если у пациента удается четко определить, какая именно патология преобладает в клинической картине заболевания, терапию следует начинать с лечения доминирующего расстройства, если таковую определить невозможно, назначают параллельную терапию деменции и депрессии.

Следующим этапом должен стать анализ сопутствующей терапии больного с целью исключения из нее продепрессантов и препаратов, ухудшающих когнитивное функционирование. Если полностью исключить такие препараты невозможно, их количество нужно минимизировать. Кроме того, по возможности необходимо уменьшить степень полипрагмазии у этих пациентов. Для оставшихся препаратов необходимо учитывать фармакокинетические взаимодействия с антидепрессантами и препаратами для лечения деменции.

Пациенты указанных категорий требуют дальнейшего диагностического наблюдения за состоянием когнитивных функций и степени выраженности депрессивных симптомов, что позволит адекватно корректировать дальнейшую терапевтическую тактику. Алгоритм ведения пациента представлен на рисунке.

Рис. Алгоритм терапии пациентов с деменцией и депрессией

Важно отметить, что изменение настроения при деменции не всегда является прямым результатом заболеваний головного мозга. Так, агрессивное поведение пациентов может быть связано с конфликтной ситуацией в семье. К сожалению, нередко родственники больного, не понимая сущности заболевания, начинают обвинять его в забывчивости, позволяют себе недопустимые шутки или пытаются вновь «научить» его утерянным навыкам. Естественным результатом подобных мер является раздражение пациента и семейные конфликты, развитие депрессии. Поэтому наряду с медикаментозным лечением необходимо активно проводить разъяснительную работу, использовать методы поведенческой и когнитивной психотерапии.

Снижение когнитивных, аффективных и поведенческих функций у пациентов с деменцией может также развиваться на фоне сопутствующих заболеваний. Об этом следует помнить в первую очередь, если такое ухудшение развивается остро или подостро.

Таким образом, лечение деменции должно быть всесторонним и комплексным, что в большинстве случаев позволяет повысить качество жизни пациентов и их родственников. Методы заместительной патогенетической терапии позволяют добиться клинически значимого улучшения или стабилизации симптомов при основных нозологических формах деменции, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь диффузных телец Леви и сосудистая деменция. Заместительная холинергическая терапия безопасна и, как правило, хорошо переносится. Наряду с этим необходимо проводить адекватное лечение сопутствующих соматических и эндокринных заболеваний. При недостаточной эффективности указанных мер с целью симптоматической терапии допустимо одновременное применение других психотропных препаратов.

Заключение

Мы предлагаем для выбора тактики ведения больных с коморбидной деменцией и депрессией концепцию «доминирующего синдрома». На основании комплексного клинического психодиагностического и нейропсихологического исследования проводится не только выявление когнитивных и депрессивных нарушений, но их количественная и качественная оценка с последующей дифференцированной терапией. Применение предлагаемого подхода к лечению позволяет сократить время подбора схемы терапии, не дожидаясь в некоторых случаях диагноза ex juvantibus у первичных больных, а также избежать запаздывания с диагностикой коморбидного расстройства, развивающегося на фоне терапии.