

Вопросы  
коморбидности  
депрессии и деменции.  
Подходы к терапии.

Н.Н. Петрова

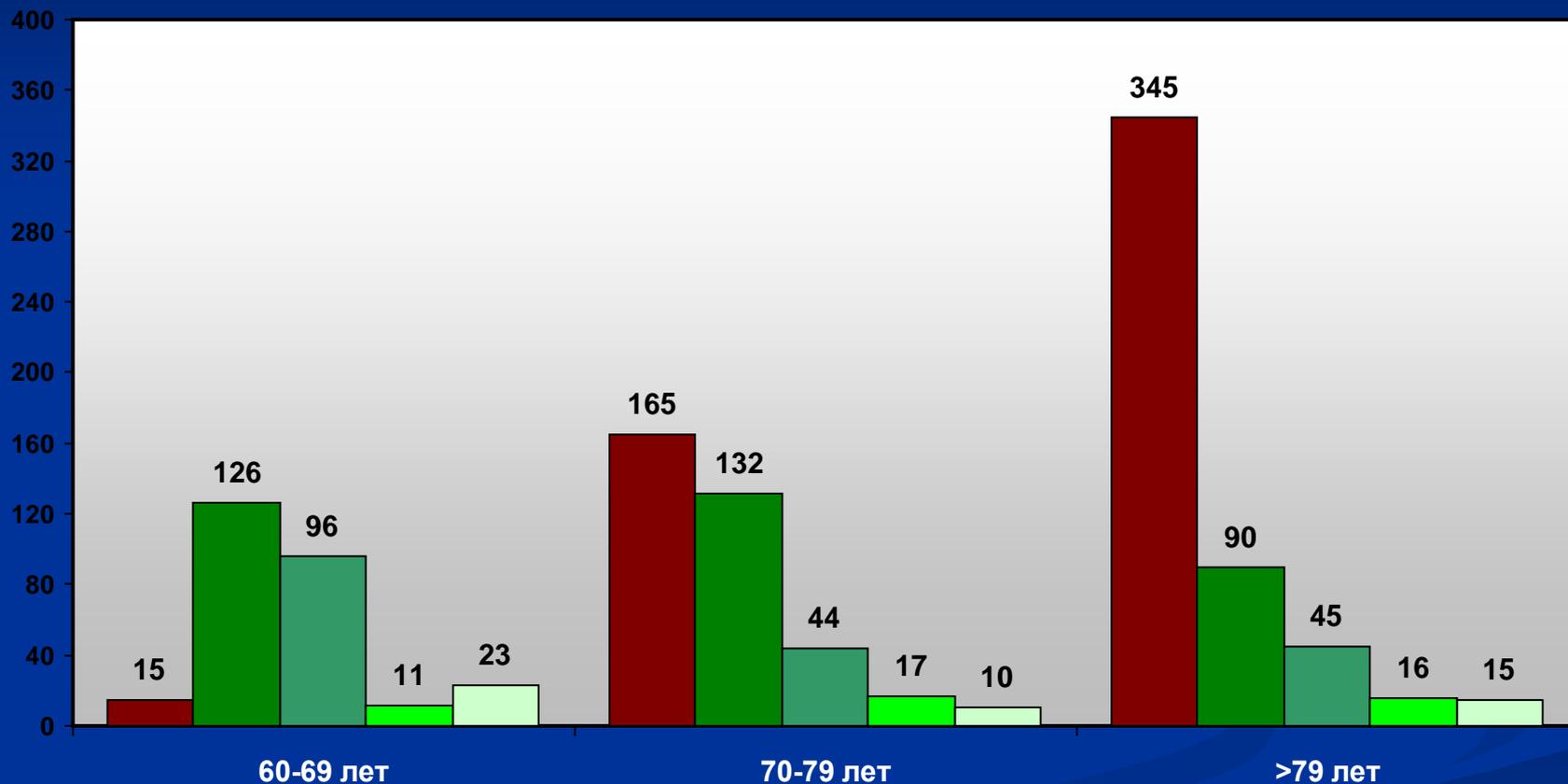
# КОМОРБИДНОСТЬ

- Сосуществование

«любых клинических сущностей,  
которые могут выявляться или выявлялись в  
анамнезе болезни пациента»

Feinshtein, 1970

**Болезненность (на 1000 человек)  
в различные периоды позднего возраста  
(по Я.Б.Калын и С.И.Гавриловой)**

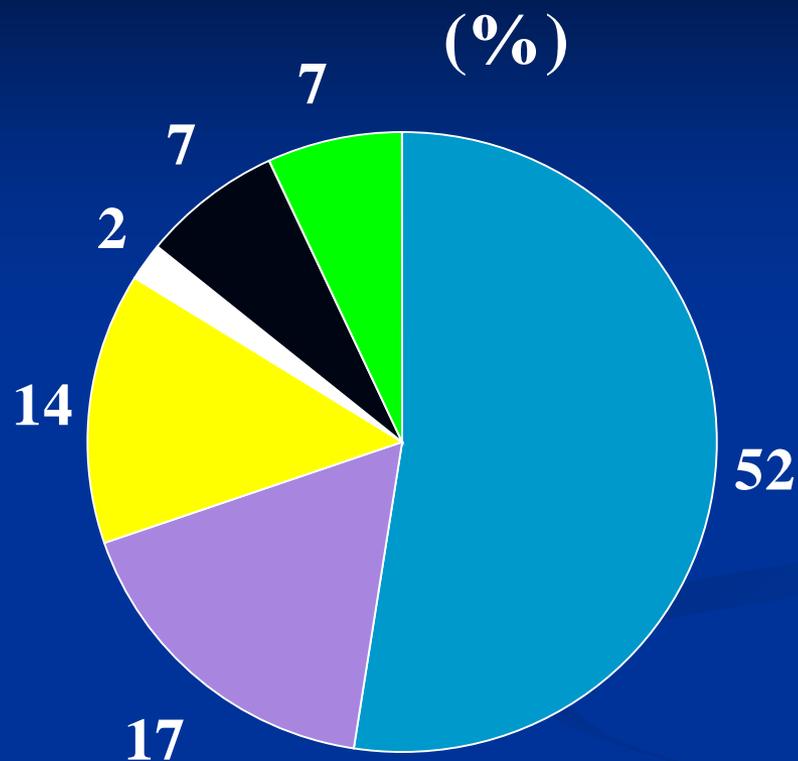


- деменции
- аффективная патология
- шизофрения
- бредовые психозы
- невротические расстройства

# Деменция

- синдром,
- обусловленный органическим поражением головного мозга,
- характеризующийся нарушениями в мнестической и других когнитивных сферах, включая речь, ориентировку, абстрактное мышление, праксис.
- нарушения должны приводить к затруднениям в обыденной жизни и/или профессиональной деятельности.
- часто сопровождается аффективными расстройствами,
- уровень сознания остается неизменным вплоть до терминальной стадии.

# Частота основных видов деменций



G.Kramer, 1996

■ БА ■ СоД ■ БА+СД ■ ОП ■ Опухоли и др ■ Неясные

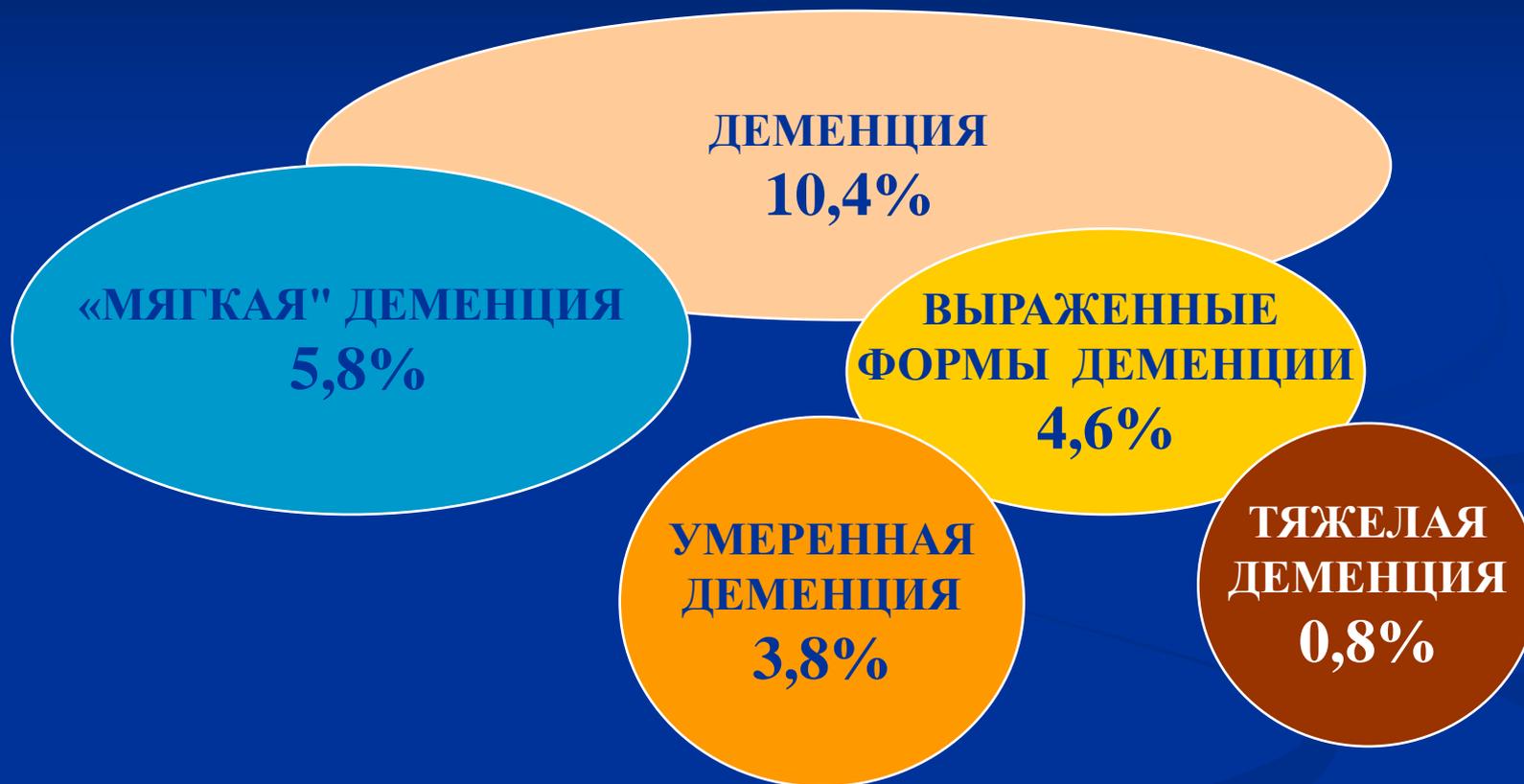
В 2004г. психиатр диагностировал 6800 случаев деменции - 10% от пожилого населения с когнитивными расстройствами

# Обеспеченность больных с деменцией медицинской помощью

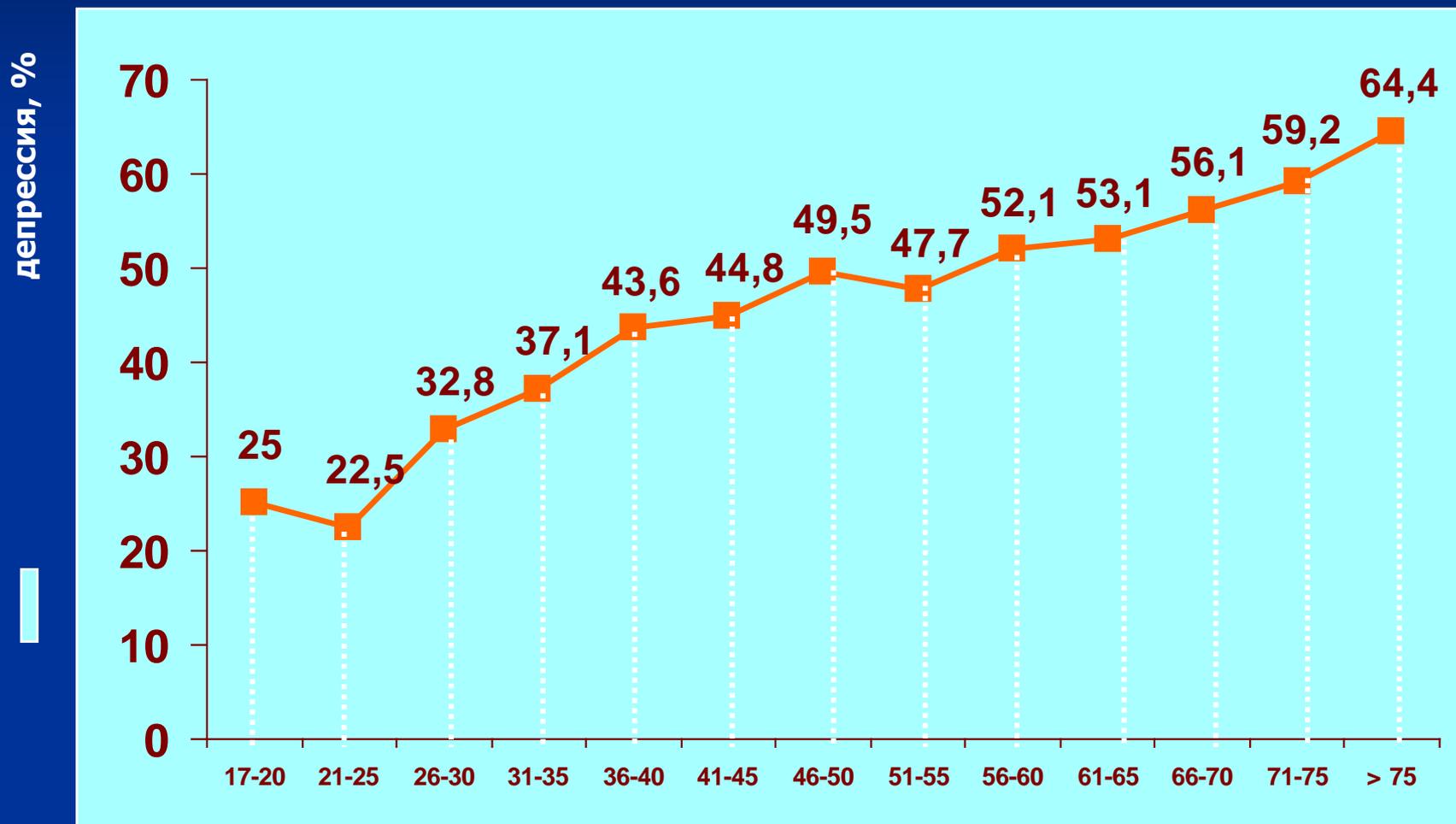
(по данным эпидемиологического популяционного исследования в Москве)

- **90,7%** населения с состояниями деменции до момента обследования не были диагностически квалифицированы
- За предложенной специализированной психиатрической помощью обратилось **10%** из тех, кому такая помощь была рекомендована

# Частота деменции в пожилой популяции



# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ депрессивных расстройств



# Распространенность депрессий в позднем возрасте (после 65 лет)

- Частота психических расстройств, особенно депрессии, заметно увеличивается именно в пожилом возрасте
- ✓ Общая распространенность депрессий 10 - 28%
- ✓ Большой депрессивный эпизод 2 - 3,7%
- ✓ Дистимия 12 - 20%

Распространенность поздних депрессий варьирует от 5 до 44 % (Henderson, 1994)

# Этиологические факторы депрессии

- Социальные (ограничение социальной активности, одиночество, материальные трудности, болезни)
- Психологические ("конфронтация с приближающейся смертью", "утрата перспектив", "напряженность и трение с новым поколением", "нарастающее одиночество", "пенсионная депрессия") (Ciompi L., 1972; Friedman V., 1985; Смулевич Н.А., 1989); "депрессия переезда" (В. Pauleinkhoff, 1958)
  - ("депрессогенные факторы" по L.Ciompi (1973))
- Биологические (наследственность, нейрональные изменения, болезни):
  - Прямые: инсульт, болезни Паркинсона, Гентингтона, карцинома, нейродегенеративное расстройство
  - Непрямые: боль, ограничение возможностей, хронизация болезни

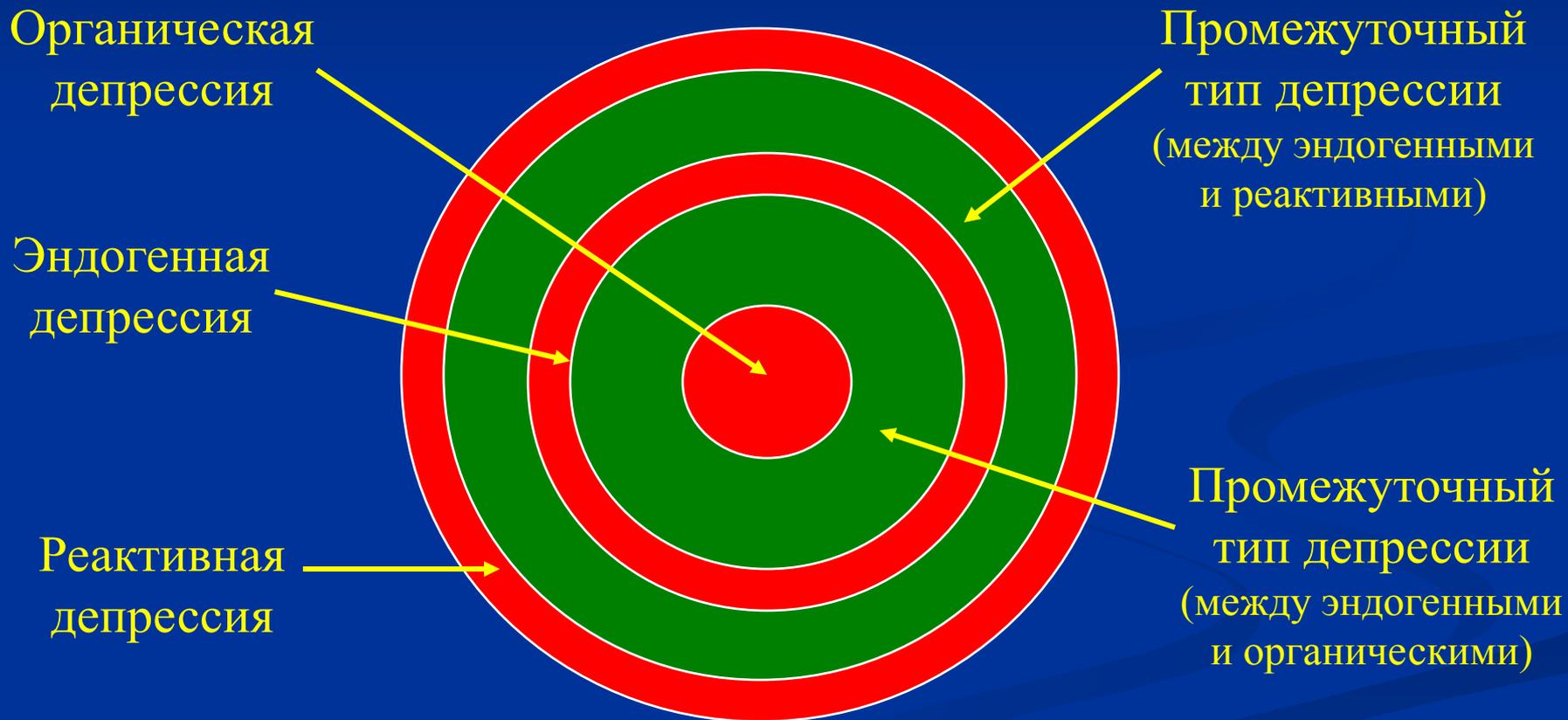
# Препараты, повышающие риск депрессии

- Стероиды
- Гипотензивные средства
- Длительный прием бензодиазепинов
- Бета-блокаторы
- Нейролептики

# Поздние депрессии

- Перестройка функции гипоталамуса и эндокринных желез (Юферева Е.П., 1961; Жислин С.Г., 1962; Чхеидзе Н.Г., 1963).
- И.В.Давыдовский (1966): "индивидуальное и персональное находит себе обилие психических и соматических преломлений" и патогенез психических болезней теряет свой чисто эндогенный характер, отражая общевозрастные закономерности.
- Р.Kielholz: существует "пучок причин", вызывающих поздние депрессии.

# Диапазон клинических проявлений депрессивных расстройств пожилого возраста



(Н. Lauter)

# Особенности депрессии пожилого возраста

- Клиническая картина обычно характеризуется сочетанием тревоги и меланхолии
- Ограничение физической и социальной активности у пожилых больных способствуют ухудшению прогноза терапии<sup>2</sup>
- При депрессии у пожилых чаще, чем у людей более молодого возраста, отмечается болевой синдром (от 30% до 80% случаев)<sup>3</sup>
- Большое разнообразие соматических нарушений, ипохондрическая симптоматика
- Депрессивные эпизоды у пожилых нередко сопровождаются нарушением когнитивных функций<sup>4</sup>

1. NIH Consensus Development Panel. JAMA. 1992;268:1018-1024

2. Alexopoulos GS, Katz IR, Bruce ML, et al., Am J Psychiatry. 2005;162:718-724.

3. Merck Manual of Geriatrics. Section 6 Neurologic Disorders, Chapter 43 Pain. Accessed on 2 April, 2007 at <http://www.merck.com/mrkshared/mmj/sec6/ch43/ch43a.jsp>.

4. Raskin J, et al. Am J Psychiatry. 2007;164:900-909

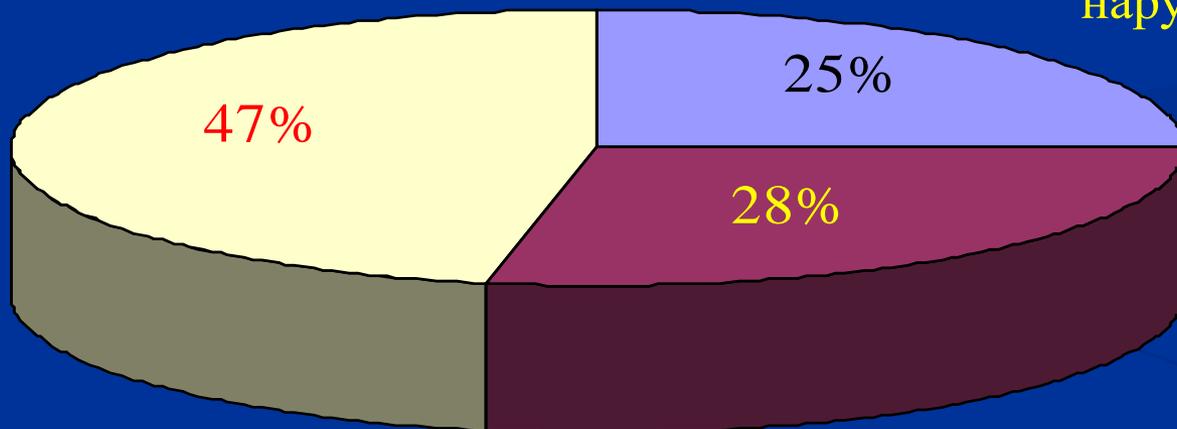
# Симптоматологические «атипии» депрессивного синдрома в позднем возрасте

- ✓ **Когнитивные расстройства** - 25%
- ✓ **Тревога** 55,6—84 % случаев [Вертоградова О.П. и др., 1986; Grunhause L. et al., 1982; Blazer D. et al., 1991].
- ✓ **Ипохондрия** от 47 до 97 % случаев [Вертоградова О.П. и др., 1986; Grunhause L. et al., 1983]
- ✓ **Бред** 27,9—37% случаев [Штернберг Э.Я., Рохлина М.А., 1970; Cole M. et al., 1976]

# Частота субъективных жалоб и объективных когнитивных расстройств при депрессиях позднего возраста

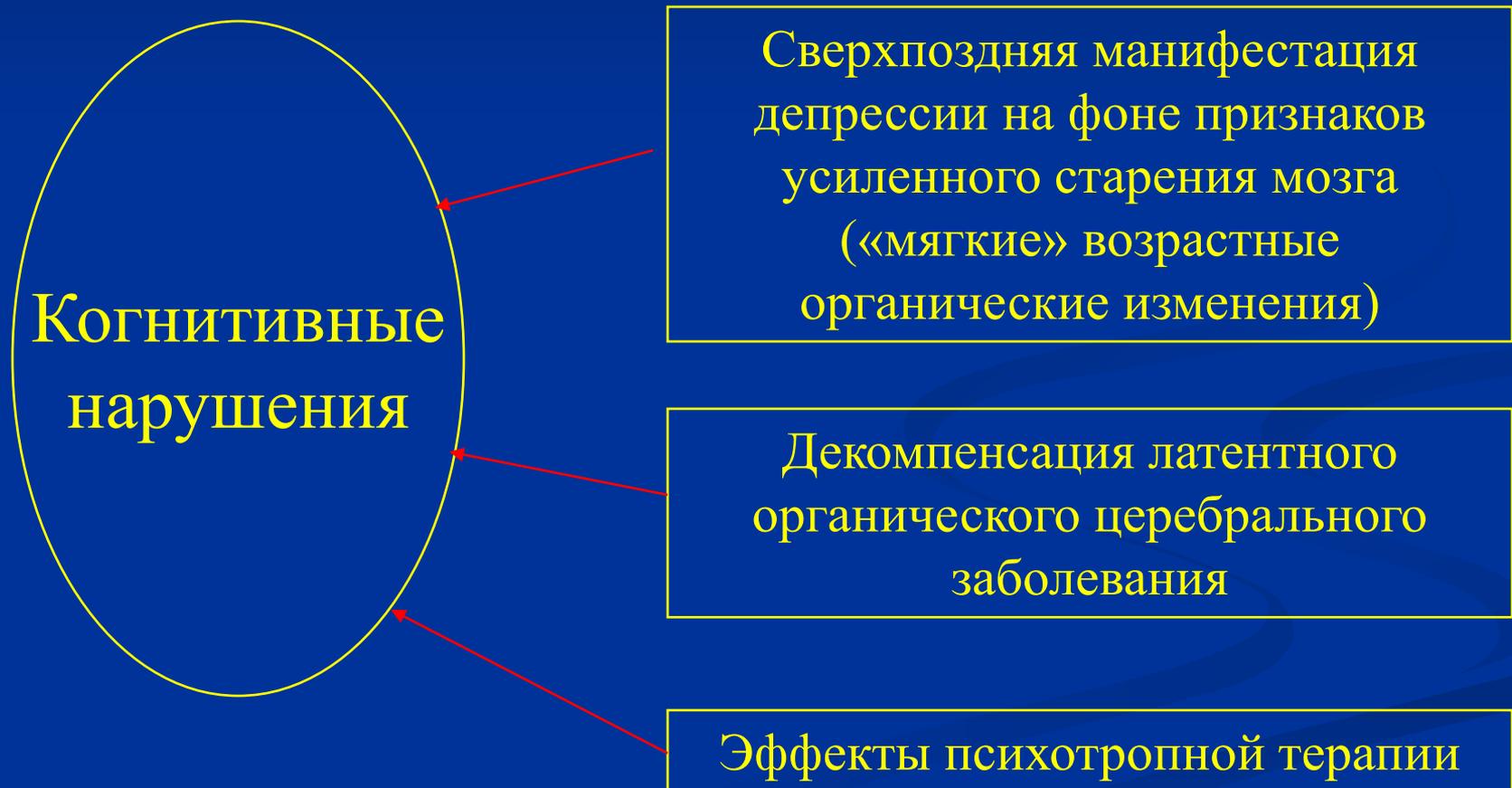
Субъективные жалобы  
на снижение памяти

Субъективные жалобы в  
сочетании с объективными  
когнитивными  
нарушениями



Отсутствие и субъективных жалоб,  
и объективных когнитивных  
расстройств

# Факторы, лежащие в основе когнитивных расстройств при депрессиях позднего возраста



# Взаимосвязь депрессии и деменции у ПОЖИЛЫХ

- Runge (1930): все так наз. функциональные аффективные расстройства являются лишь "явлениями, сопутствующими старческому слабоумию".
- Значительная коморбидность депрессивных симптомов, деменции, инсульта, болезни Паркинсона (Mitchell et al., 2005)
- Депрессия практически никогда не возникает на поздних стадиях болезни Альцгеймера, хотя может на многие месяцы и годы опережать симптомы интеллектуальных расстройств (деменция на ранней стадии сочетается с симптомами депрессии в 30-50% случаев)
- Симптомы депрессии выявляют у 20-60% больных деменцией позднего возраста (Burns A et al., 1990; Finkel S.I., 2001)

# Депрессия и деменция



Депрессивная деменция -  
первичная депрессия  
с вторичными когнитивными  
нарушениями



Депрессия при  
дегенеративной деменции -  
первичная деменция  
с вторичными депрессивными  
нарушениями

**«Депрессивная псевдодеменция»  
(Madden, 1952)**

Возрастные  
когнитивные  
нарушения

- Снижение способности концентрировать внимания
- Расстройства памяти (нарушение способности к усвоению нового и воспроизведению недавних событий)
- Иногда расстройства настроения

Патологическое  
старение

Деменция

# Взаимное «перекрытие» синдромов депрессии и деменции

Депрессия



Деменция

- Снижение энергии
- Сужение круга интересов, снижение социальной активности
- Нарушение концентрации внимания
- Нарушение сна
- Тревога
- Ажитация
- Бедность речи
- Заторможенность
- Колебания настроения

# Разграничение «чистых» форм депрессий и деменций

## Депрессия

- ✓ Субъективные жалобы
- ✓ Замедленность мышления
- ✓ Подавленность настроения
- ✓ Чувство вины, опасения неудач
- ✓ Настроение и бредовые идеи конгруэнтны
- ✓ Параллельное улучшение депрессии и когнитивных расстройств
- ✓ Нарушение сна

## Деменция

- ✓ Недооценка тяжести состояния
- ✓ Обеднение мышления
- ✓ Лабильность аффекта
- ✓ Обвинения посторонних
- ✓ Бредовые идеи поверхностны, часто нелепы
- ✓ Постоянство когнитивных нарушений
- ✓ Отчетливое ночное беспокойство

# Проявления депрессий пожилого возраста и деменции

## Сходство

- дебют после 60 лет
- чаще исподволь
- аффективный статус
- при сосудистой деменции флюктуация симптоматики

## Различие

- у больных с депрессией чаще флюктуация симптоматики, при БА прогрессирующее ухудшение
- при депрессии нарушения памяти более осознанные
- нарушение цикла сон/бодрствование при депрессии значительно чаще

# Разграничения депрессивной псевдодеменции от деменции

Признаки	Псевдодеменция	Деменция
Предшествующие депрессивные фазы	частое наличие	отсутствие
Манифестация когнитивных расстройств	острое с быстрым нарастанием тяжести	постепенное прогрессирование
Депрессивный аффект	выраженный и постоянный	неглубокий и лабильный
Выполнение тестов	нестабильность и диссоциированность	постоянно сниженное
Типы ответов на задания	частые «отказы» или ответы «не знаю», «ничего не помню»	«близкие» или «околоответы»
Отношение к когнитивным расстройствам	фиксация на них с утрированной оценкой	поверхностное
Поведение больных	с «демонстрацией» несостоятельности	попытки скрыть или приспособиться к своей несостоятельности

# Дифференциация депрессии и начинающейся деменции

- особенности начала и развития болезни
- катамнез,
- данные нейропсихологического обследования,
- установление неврологических проявлений заболевания
- КТ

# Гипотезы коморбидности депрессии и деменции

- Два синдрома не зависят друг от друга, и их сочетаемость случайна.
- Согласно результатам эпидемиологических исследований, депрессия предрасполагает к развитию необратимой деменции, причем относительный риск увеличивается, если депрессия сочетается с нарушениями когнитивных функций (Green et al., 2003 и др.).
- Депрессия может быть одним из первых проявлений деменции, по мере прогрессирования когнитивных дисфункций депрессия встречается реже
- 50% риск развития деменции в течение нескольких последующих лет у пожилых больных с депрессией.
- 43% с депрессивной псевдодеменцией в последующие 2-3 года, несмотря на обратное развитие аффективных и интеллектуально-мнестических расстройств по прошествии депрессивной фазы, - стойкая деменция.
- Депрессия возникает у больных с деменцией вторично, осложняя при этом течение основного заболевания:

# Общность механизмов

- Патогенетические взаимосвязи на биохимическом уровне:

- роль гена аполиipoproteина E и гена-переносчика серотонина

- дегенерация моноаминергических ядер, задействованных в секреции моноаминов норадреналина, серотонина и допамина (голубое пятно, черная субстанция и область шва),

- атрофия гиппокампа,

- наличие участков гиперинтенсивности белого вещества в лобных долях,

- высокие уровни содержания цитокинов

# Коморбидность депрессии и деменции: суммация или взаимоусиление?

- двунаправленное неблагоприятное взаимовлияние на биологическом и поведенческом уровнях, ухудшающее прогноз
- депрессия - предиктор необходимой госпитализации, психические симптомы депрессии (замедление мышления) могут усугублять когнитивный дефицит
- рост летальности:
  - изменения иммунной регуляции и нейротрансммиттерного баланса в связи с депрессией может неблагоприятно повлиять при деменции
  - повышение при депрессии АКТГ, бета-эндорфинов, бета-липотропина, как следствие - появление дефектных субпопуляций лимфоцитов
  - нарушен синтез простагландинов  $E_1$  и  $E_2$ , участвующих в процессах воспаления
  - признаки повышения «холинергического тонуса»

# Систематизация депрессии/деменции Фейнберг и Гудман

I - больные, у которых большая депрессия имитирует деменцию;

II - депрессивное состояние, как осложнение необратимой деменции;

III - деменция, проявляющаяся, в основном, депрессивными симптомами;

IV - депрессивное состояние на фоне деменции.

# Систематизация депрессии/деменции Рейфлер

- с полным (I тип) и
- частичным (II тип) восстановлением когнитивных функций после нормализации настроения.

# Терапия депрессии у лиц старшего возраста

- Наличие коморбидных заболеваний и сопутствующая лекарственная терапия требуют особого внимания к фармакодинамическим и фармакокинетическим взаимодействиям.
- Монотерапия
- Принято считать, что пожилые пациенты более подвержены действию побочных эффектов антидепрессантов, особенно побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и обусловленных терапией когнитивных дисфункций (Moskowitz et al., 1986)

# Назначение антидепрессантов длительными курсами в полных терапевтических дозах

- Даже слабовыраженные симптомы малой депрессии - основание для назначения больному с деменцией антидепрессантов, не ТЦА
- На фоне антидепрессивной терапии при необратимой деменции нередко наблюдают улучшение когнитивных функций (памяти)
- Концентрация, при которой антидепрессанты максимально эффективны, идентична таковой у молодых (APA, 2000; Wilson et al., 2001).
- Пожилым требуется больше времени для выздоровления, до 12 нед., продолжительность терапии не менее 6 нед. (Wilson et al., 2001).
- После достижения ремиссии лечение антидепрессантом должно продолжаться в той же дозе в течение 12 недель при первом эпизоде и до 36 месяцев при рекуррентном течении (Nemeroff et al., 1984).

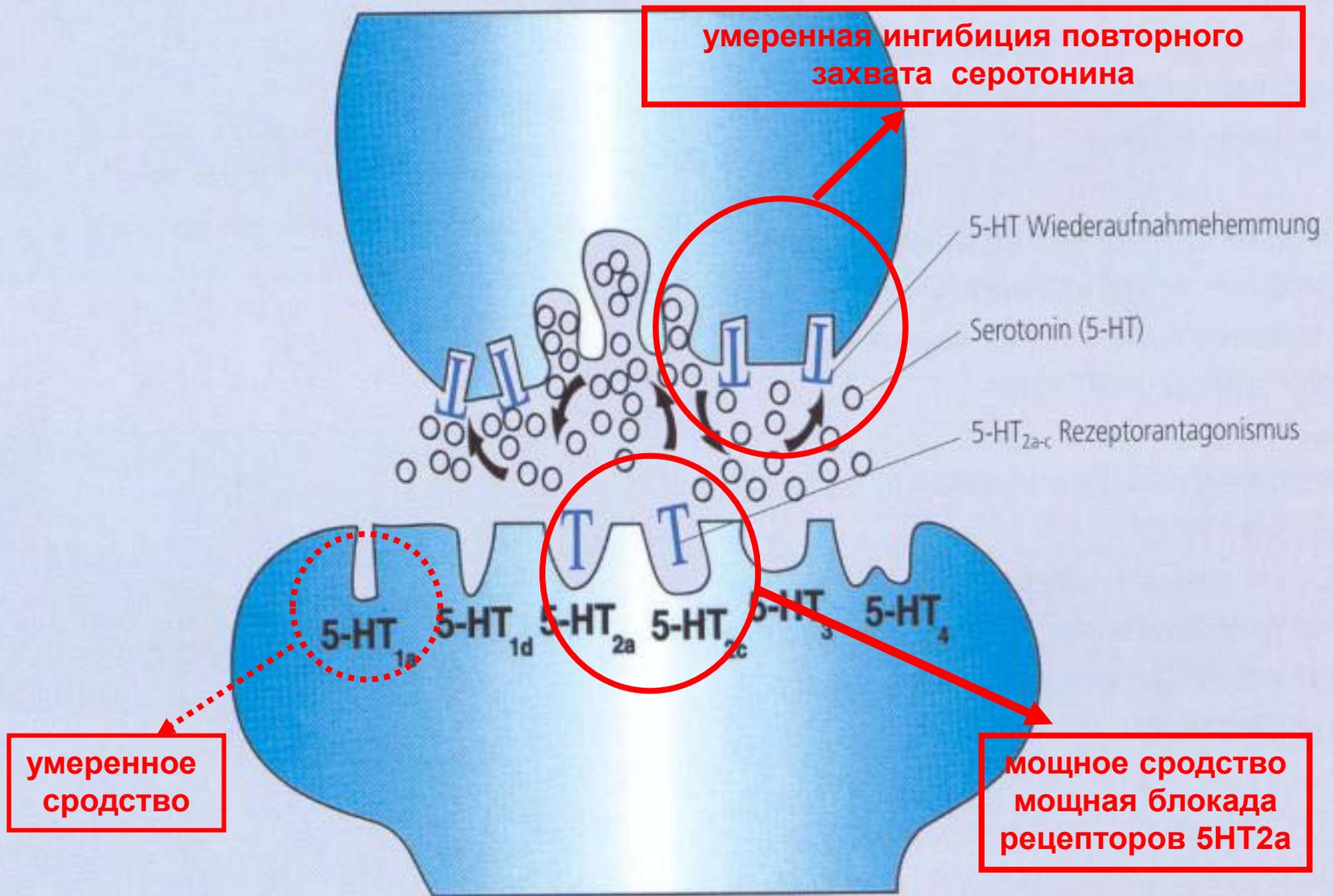
# Побочные эффекты

- антихолинергическая активность на фоне ТЦА: огушенность; нарушение ритма сердца и замедление атриовентрикулярной проводимости
- ТЦА противопоказаны при глаукоме или доброкачественной гиперплазии простаты,
- антидепрессанты с серотонинергическим действием лучше переносятся, но также оказывают ряд побочных эффектов (гастроинтестинальные расстройства, возбуждение, бессонница)

# Классификация антидепрессантов

- **ТЦА** – трициклические антидепрессанты
- **ИМАО** – ингибиторы моноаминовой оксидазы
- **СИОЗС** – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- **СИОЗСиН** – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
- **СИОЗСиД** – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина
- ***АИОЗС (англ. SARI)*** – антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина

# Механизм действия тразодона



# Терапия депрессии у пожилых Триттико (селективный ингибитор обратного захвата серотонина с дополнительным сродством к рецепторам 5HT<sub>2</sub>)

- 320 человек в возрасте от 51 до 90 лет,
- 4-6 недель лечения тразодоном
- эффективнее, чем плацебо и столь же эффективно, как прием амитриптилина, флюоксетина, имипрамина или миансерина.

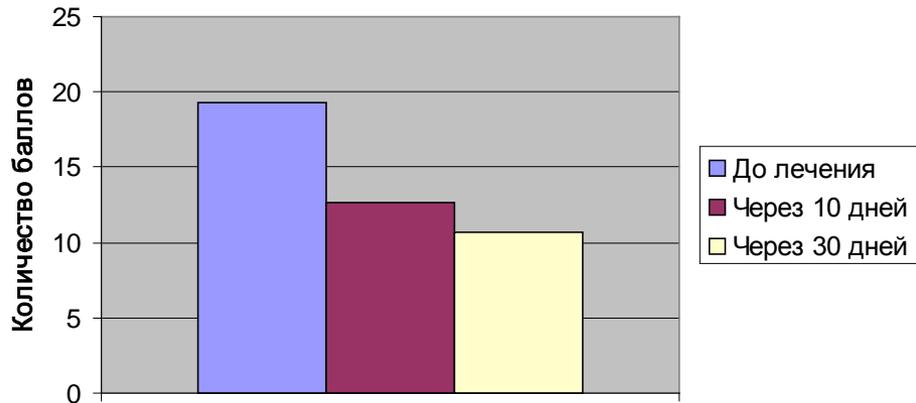
**Тразодон**  
имеет низкое сродство  
к мускариновым рецепторам,  
в 150 - 800 раз ниже, чем у ТЦА



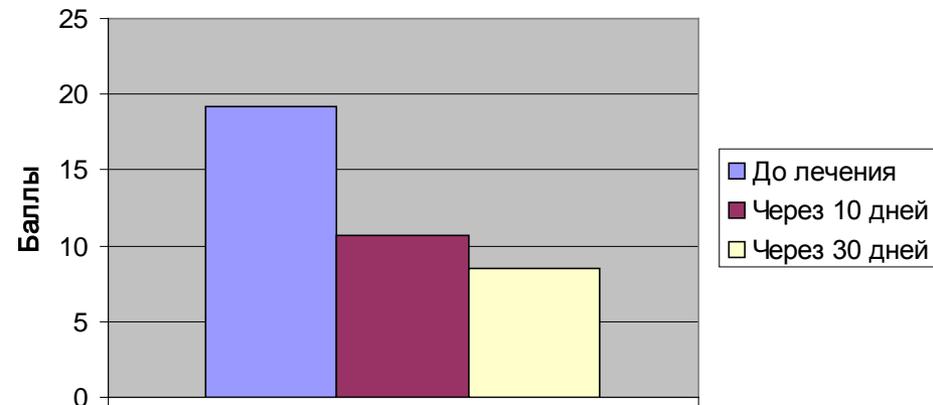
**Минимальные  
антихолинергические побочные  
эффекты препарата**

# Динамика депрессии у больных с когнитивными расстройствами в процессе терапии ТРИТТИКО

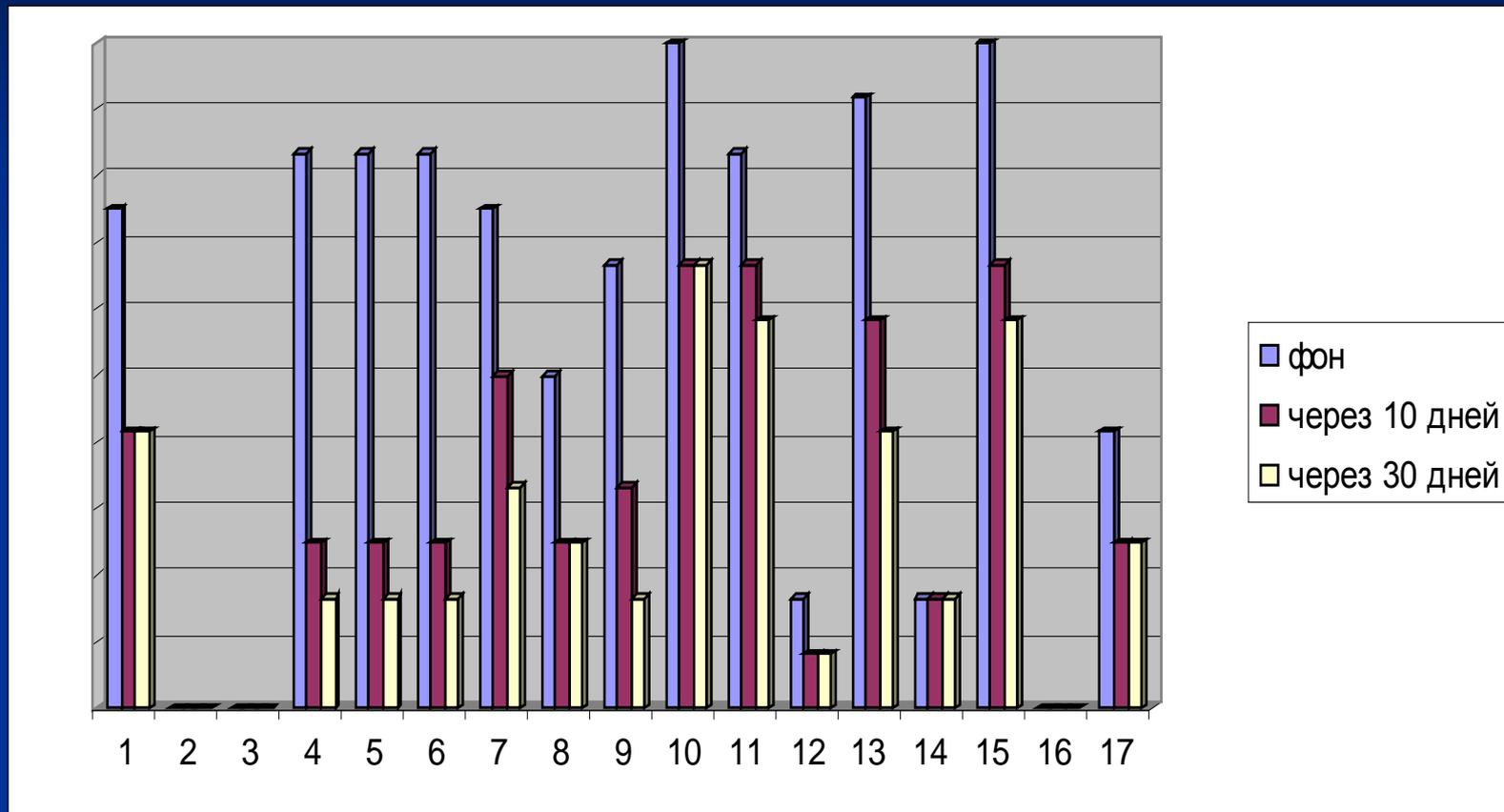
Динамика состояния по данным Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (в баллах)



Динамика выраженности депрессии по данным шкалы Гамильтона (в баллах)



# Динамика депрессии в процессе терапии ТРИТТИКО (ТРАЗОДОНОМ)



1 Депрессивное настроение  
2 Чувство вины  
3 Суицидальная настроенность  
4 Ранняя бессонница  
5 Бессонница в середине ночи

6 Поздняя бессонница  
7 Анергия  
8 Заторможенность  
9 Ажитация  
10 Психическая тревога

11 Соматическая тревога  
12 Желудочно-кишечные с-мы  
13 Общие соматические симптомы  
14 Генитальные с-мы  
15 Ипохондрия  
16 Потеря веса  
17 Критика

# Побочные эффекты Триттико

(«Консенсус по депрессиям 2006»)

Антихолинергический эффект	0
Тошнота, рвота, диарея	+
Седативный эффект	++
Ажитация, расстройства сна	0
Сексуальная дисфункция	0
Ортостатическая гипотензия	+
Прибавка в весе	0
Изменения ЭКГ	0
Ингибирование агрегации тромбоцитов	0

0 эффект отсутствует  
+ незначительный эффект  
++ умеренный эффект

# Триттико

## Показания к применению

(ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ МЗ РФ, май 2004)

- \* Тревожно-депрессивные состояния
- \* Эндогенные и психогенные депрессии
- \* Тревожно-депрессивные состояния на фоне органических заболеваний ЦНС (мультиинфарктная деменция, болезнь Альцгеймера, атеросклероз сосудов головного мозга)
- \* Минимальные антихолинергические побочные эффекты, отсутствие кардиотоксичности, аритмогенности
- \* Не оказывает отрицательного влияния на когнитивные функции
- \* Низкий риск лекарственных взаимодействий

# Дозирование Триттико

## В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОЛОГИИ

Расстройство сна	от 50 до 150 мг однократно (вечером)
Тревога	от 50 до 150 мг однократно (вечером)
Легкая депрессия	от 50 до 150 мг однократно (вечером)
<b>Депрессия у пожилых</b>	от 50 до 150 мг однократно (вечером)
Депрессия у молодых	от 50 до 75 мг однократно (вечером)
Депрессия средней тяжести	от 200 до 300 мг в 2 приема (утро/веч.)
Тяжелая депрессия	450 мг в 2 приема (утро/вечер)
Сексуальная дисфункция	От 150 до 200 мг в один прием (вечер)
Тяжелая депрессия у госпитальных пациентов	600 мг в 2 приема (утро/вечер)

# Дозирование Триттико

Дни	Доза		Ожидаемый эффект
1 - 3	50 мг перед сном ( = 1/3 таблетки )		Улучшение качества сна
4 - 6	100 мг перед сном ( = 2/3 таблетки )		Анксиолитический
7 - 14	150 мг перед сном ( = 1 таблетке )		Антидепрессивный
с 15	сохранение дозы в 150 мг либо повышение до 300 мг ( =2 таблеткам )		Антидепрессивный