

Тювина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н., Вербицкая М.С.

Кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии

Легкие и умеренные когнитивные нарушения (КН) в пожилом и старческом возрасте могут быть обусловлены различными невропсихическими заболеваниями, в том числе болезнью Альцгеймера (БА) и депрессией. В обзоре литературы представлены механизмы развития когнитивных КН при БА и депрессивных расстройствах, а также рассмотрены вопросы их динамики, прогноза, дифференциальной диагностики. Описаны депрессии при БА легкой и умеренной степени тяжести, их клинические варианты, течение и подходы к терапии. Показано, что лечение КН сводится к терапии основного заболевания, при котором они возникают. Для терапии депрессии и депрессивных расстройств при БА используются антидепрессанты с учетом их эффективности и переносимости в позднем возрасте.

Ключевые слова: легкие и умеренные когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; депрессия; пожилой возраст; дифференциальная диагностика; терапия; антидепрессанты.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Прохорова СВ, Максимова ТН, Вербицкая МС. Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(3):116–123.

Cognitive impairment in depression and Alzheimer's disease: differential diagnosis and approaches to therapy

Tyuvina N.A., Prokhorova S.V., Maksimova T.N., Verbitskaya M.S.

*Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021*

Mild to moderate cognitive impairment (CI) in elderly and senile age may be caused by various neuropsychiatric diseases, including Alzheimer's disease (AD) and depression. The literature review presents the mechanisms of CI development in AD and depressive disorders, as well as their course, prognosis, and differential diagnosis. Mild and moderate depressions in AD, their clinical variants, course and treatment approaches are described. Treatment for CI is shown to focus on therapy of the underlying disease, in which the former occurs. Antidepressants are used to treat depression and depressive disorders in AD, by taking into account the efficacy and tolerability of the drugs at old age.

Keywords: mild and moderate cognitive impairment; Alzheimer's disease; depression; elderly age; differential diagnosis; therapy; antidepressants.

Contact: Nina Arkadyevna Tyuvina NA; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Prokhorova SV, Maksimova TN, Verbitskaya MS. Cognitive impairments in depression and Alzheimer's disease: differential diagnosis and approaches to therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3):116–123.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-116-123

Легкие и умеренные когнитивные нарушения (КН) в пожилом и старческом возрасте могут быть обусловлены различными заболеваниями, чаще всего нейродегенеративными процессами, несколько реже – цереброваскулярной патологией, далее следуют сочетанные сосудисто-дегенеративные расстройства. Дифференциальная диагностика КН на додементной стадии или на стадии мягкой и умеренной деменции сопряжена с определенными трудностями и базируется прежде всего на данных неврологического, нейропсихологического обследования, результатах нейровизуализации и определении биомаркеров болезни Альцгеймера (БА). Однако когнитивное снижение наблюдается и при депрессиях без органического поражения головного мозга. Оно является следствием депрессивных нарушений (снижения моти-

вации, настроения, внимания, активности, замедления ассоциативных процессов мышления). Сложности при диагностике возникают обычно у пожилых пациентов, особенно с первым клинически выраженным приступом депрессии (рекуррентной, инволюционной). В таких случаях вместо депрессии ошибочно диагностируют деменцию. Помимо этого, депрессия часто встречается и у больных с сосудистой патологией головного мозга и БА [1]. Поэтому необходимо дифференцировать КН на фоне деменции (особенно БА), преимущественно на ранней стадии, при их неглубокой степени и относительной эмоциональной сохранности больных. Общие жалобы на утомляемость, затруднения, возникающие при работе и выполнении повседневных обязанностей, на нарушения памяти, концентрации внимания,

снижение активности требуют тщательного анализа для своевременной профилактики, выбора адекватной и эффективной терапии, определения отдаленного прогноза и улучшения качества жизни пациентов.

КН при БА

Легкие и умеренные КН не должны ограничивать повседневную активность пациента. Снижение социальной, бытовой и профессиональной адаптации разной степени выраженности вследствие нарушения познавательных функций — это всегда проявление деменции [2, 3].

Умеренные КН у 10–15% пациентов могут трансформироваться в деменцию [4]. Безусловными лидерами среди причин ее возникновения являются БА, цереброваскулярные заболевания (сосудистая деменция), смешанная деменция (БА в сочетании с цереброваскулярными расстройствами) и деменция с тельцами Леви. Эти заболевания являются основой 75–80% случаев деменции у пожилых лиц [5, 6]. БА, или деменция Альцгеймеровского типа, представляет собой хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, которое проявляется нарушениями памяти и других когнитивных функций. В основе БА лежит прогрессирующий дегенеративный процесс, связанный с нарушением метаболизма и отложением в головном мозге тау-протеина и бета-амилоида [7]. БА становится причиной деменций не менее чем у 35–40% больных. Распространенность БА у пациентов 65–85 лет составляет 2–10%, а у лиц старше 85 лет — 25% [8–13]. По современным представлениям, существует генетическая предрасположенность к БА, однако для ее клинической реализации необходимо неблагоприятное воздействие внешних средовых факторов [7, 9]. Согласно наиболее обсуждаемой на сегодняшний день «амилоидной гипотезе», отправная точка патогенеза БА — нарушение метаболизма предшественника амилоидного белка [9].

Для БА, как и для других атрофических процессов головного мозга, приводящих к деменции, характерны постепенное начало и неуклонное прогрессивное течение вплоть до глубокого распада интеллекта и всей психической деятельности. При БА наблюдаются прогрессирующие нарушения памяти, касающиеся как запоминания текущих событий и приобретения новых знаний, так и выпадения прошлых запасов информации и навыков от настоящего к прошлому (закон Рибо). Распад памяти составляет основу нарушений ориентировки в месте, времени, пространстве и собственной личности, а также расстройств интеллектуальной деятельности, оптико-пространственного функционирования, речи, практических навыков. Уменьшение способности к абстрагированию, планированию, установлению причинно-следственных связей, обобщению, сравнению затрудняет выполнение профессиональных и других обязанностей. Постепенный распад высших корковых функций (речи, праксиса, гнозиса, письма, счета, чтения) наряду с нарушениями памяти и мышления приводит к тотальной деменции [1]. Сложности диагностики КН при БА возникают на ранних стадиях болезни (додементной, или стадии мягкой деменции). Для ранней диагностики применяют нейропсихологические тесты. Нарушение оптико-пространственной деятельности рано проявляется в тесте рисования часов [1].

Деадаптация в повседневной жизни является важнейшим критерием диагностики деменции при БА. На основании ее степени выраженности выделяют легкую, умеренную

и тяжелую деменцию. При легкой деменции нарушены наиболее сложные виды деятельности — работа, социальная активность, увлечения и хобби. В пределах собственного дома пациенты остаются вполне адаптированными. Самообслуживание не страдает, пациенты редко нуждаются в помощи и могут быть предоставлены сами себе большую часть дня. Умеренная деменция характеризуется появлением трудностей в пределах собственного дома: нарушается пользование бытовой техникой, телефоном, дверным замком и др. Самообслуживание обычно сохраняется, однако большие часто нуждаются в подсказках и напоминаниях, поэтому могут обходиться без посторонней помощи лишь непродолжительное время. О тяжелой деменции свидетельствует формирование постоянной зависимости от окружающих. Пациенты не могут обслуживать себя: самостоятельно одеваться, принимать пищу, выполнять гигиенические процедуры [1, 7].

Для установления диагноза БА данные анамнеза, изменения психического и неврологического состояния должны быть подтверждены результатами специальных исследований. Среди них важное место занимает нейровизуализация — рентгеновская компьютерная или (предпочтительнее) магнитно-резонансная томография головного мозга. Она обязательна для всех пациентов с прогрессирующим течением КН и при сочетании КН и других неврологических (двигательных, чувствительных) расстройств. Нейровизуализация позволяет исключить нейрохирургическую патологию (опухоль мозга, ликвородинамические расстройства) и провести дифференциальную диагностику основных нозологических вариантов умеренных КН. Так, для умеренных КН, связанных с БА, характерна атрофия гиппокампа и височно-теменных отделов головного мозга. При дегенеративном процессе с тельцами Леви определяется расширение задних рогов боковых желудочков. При лобно-височной дегенерации атрофический процесс локализуется преимущественно в лобных и/или передних отделах височных долей головного мозга. Нейровизуализационным маркером сосудистых КН являются инфаркты мозга и лейкоареоз [14, 15].

Диагностировать БА на ранних стадиях (в том числе на доклинической) с высокой степенью достоверности позволяет функциональная нейровизуализация — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с питтсбургской субстанцией (накопление амилоидного белка обнаруживается в структурах головного мозга до появления симптомов нарушения памяти). Для выявления БА на доклинической и ранней стадиях используют также нейрохимические исследования — определение биомаркеров (бета-амилоида и гиперфосфорилированного тау-протеина) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Диагностически значимым является сочетание снижения концентрации амилоидного белка с одновременным повышением уровня тау-протеина и появлением его гиперфосфорилированной формы в ЦСЖ [16]. Между тем результаты клинико-морфологических сопоставлений, доложенные на Альцгеймеровской конференции в США в 2015 г., свидетельствуют о высокой специфичности, но не абсолютной чувствительности указанных биомаркеров. Так, при небольшом числе амилоидных сенильных бляшек в головном мозге результаты ПЭТ с питтсбургской субстанцией могут оказаться негативными. В то же время даже начальные признаки церебрального амилоидоза могут иметь клиническое значение, проявляясь субъективными или легкими КН [17].

Депрессия при БА

Для БА, помимо нарастающего когнитивного дефицита, характерны и другие психические расстройства в виде изменения личности, в частности повышенная возбудимость, конфликтность, агрессивность, обидчивость, эгоцентризм, наряду со снижением потребности в деятельности и активности. У 25–50% пациентов наблюдаются различные продуктивные психические нарушения: аффективные (депрессия, тревога, плаксивость, апатия), истерические и психотические (бредовые идеи ущерба, воровства, преследования, отношения, ревности). Аффективные симптомы выявлены у 75% пациентов с БА, депрессивные нарушения – более чем у половины [18], причем при раннем (пресенильном) начале БА депрессии встречались в 2,5 раза чаще, чем при позднем. Депрессия чаще наблюдалась на ранних стадиях развития болезни. Ее частота снижалась при переходе от легкой к умеренной и тяжелой деменции (56,1; 55,5 и 45,3% соответственно). Тяжесть депрессии обычно коррелировала с тревогой, нарушениями сна, раздражительностью. Депрессивной симптоматике также сопутствовали растерянность, плаксивость, чувство беспомощности. Из клинических форм чаще встречалась тревожная депрессия, реже – апатическая и совсем редко – тоскливая. Если частота тревожной депрессии уменьшалась по мере прогрессирования БА, то апатической – нарастала [18]. Сочетание КН и эмоциональных нарушений значительно увеличивает выраженность познавательных расстройств.

КН при депрессии

Пациентам с аффективными расстройствами свойственны нарушения когнитивного функционирования (до 82% случаев), что может напоминать начало атрофического процесса и значительно ухудшать качество жизни, усугублять социальное и экономическое бремя данного заболевания. Это хорошо иллюстрируют диагностические критерии большого депрессивного расстройства в 5-м издании Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [5], которое охарактеризовано как «значительно влияющее на способность индивида к повседневному функционированию». Среди КН, наблюдающихся у пациентов с аффективными расстройствами (депрессивными, тревожными), наиболее часты нарушения различных видов памяти, внимания, исполнительских функций и способности к обучению [19, 20]. Пациенты ощущают снижение когнитивных функций и обращаются к врачу с жалобами, которые не вполне адекватно отражают их реальное состояние. Например, они часто говорят врачу: «ничего не помню», «поглупела», «не могу ничего делать», «не могу одеться, приготовить еду», что оценивается врачом как нарушение памяти, праксиса. В действительности же больные не могут что-то делать не потому, что разучились, а потому, что не хотят, у них «нет на это сил» и желания. Другими словами, у пациентов страдает мотивация, отмечается ассоциативная и двигательная заторможенность, снижается самооценка, что и создает почву для возникновения соответствующих жалоб. При тревожной депрессии снижение «памяти» обусловлено тревогой, беспокойством, нарушением внимания к внешним объектам и сосредоточением его на себе, на состоянии своего здоровья. При нейрорепсихологическом обследовании нарушение когнитивных функций у пациентов с депрессией не подтверждается. У большинства пациентов с аффективными расстройствами

при нормализации настроения когнитивные функции восстанавливаются, поэтому их квалифицируют как «недементные КН», или «депрессивная псевдодеменция» [21]. В случаях, когда когнитивное снижение приобретает стойкий характер и сохраняется после нормализации настроения, можно заподозрить развитие органической деменции.

Динамика когнитивных функций тесно связана не только с клинической картиной депрессии, но и с течением заболевания (рекуррентное депрессивное расстройство, инволюционная меланхолия), количеством, длительностью и тяжестью перенесенных эпизодов. У части пациентов с депрессией не только в молодом и зрелом, но и в инволюционном возрасте после адекватной терапии антидепрессантами формируется полноценная клиническая ремиссия (интермиссия), в то же время многие больные страдают от резидуальных депрессивных симптомов и не достигают преморбидного уровня психосоциального функционирования [22]. С одной стороны, во время аффективных эпизодов тяжесть когнитивных симптомов коррелирует с тяжестью депрессии [23]. Антидепрессивная терапия не оказывает прямого «прокогнитивного» действия, но по мере развития антидепрессивного эффекта косвенно снижается и тяжесть когнитивных симптомов [24], хотя некоторые антидепрессанты сами по себе ухудшают когнитивные функции [25]. С другой стороны, накоплены данные о том, что траектория КН при депрессиях не зависит от траектории собственно аффективных расстройств. Так, имеются свидетельства того, что ухудшение когнитивных функций может предшествовать манифестации депрессивного расстройства [26]. Выраженность КН при депрессии объясняется также ранним началом заболевания и большей длительностью депрессивных эпизодов [27]. Кроме того, степень выраженности когнитивного снижения связана с количеством депрессивных эпизодов: в частности, точность отсроченного воспроизведения запоминаемых объектов у пациентов с текущим депрессивным эпизодом ухудшается в прямой зависимости от числа перенесенных обострений [28]. По другим данным, уже на ранних этапах рекуррентного депрессивного расстройства когнитивное снижение утрачивает динамическую связь с заболеванием, приобретает характер стабильной черты [29, 30] и сохраняется в период ремиссии, преимущественно в виде нарушения внимания и регуляторных функций со снижением значимости расстройств памяти при редукции депрессивного состояния [31, 32]. Это представляется важным прогностическим фактором, поскольку наличие резидуальной симптоматики ассоциируется с повышенным риском обострения [33]. Помимо усиления выраженности КН в зависимости от количества депрессивных эпизодов [34], установлены повышение риска рекуррентности (до 90% после третьего эпизода), увеличение длительности и выраженности эпизода, а также снижение порога провокации (с уменьшением значимости провоцирующих стрессовых факторов) и эффективности ранее результативной терапии [35, 36]. Эти данные позволили говорить в некотором смысле о прогрессивном характере рекуррентной депрессии и важном месте в этом процессе когнитивной дисфункции [37]. Вместе с тем доводы о сохранении КН после исчезновения депрессивной симптоматики, в свою очередь, подвергаются критике, поскольку соответствующие наблюдения затрагивают лишь часть случаев (до трети больных с когнитивными проблемами во время ремиссии) [38]. Кроме

того, по мере течения основного заболевания (рекуррентной депрессии) могут прогрессировать КН вследствие коморбидных неврологических и соматических заболеваний (сердечно-сосудистых, обменно-эндокринных).

Дифференциальная диагностика

Разграничение БА и синдрома когнитивного дефицита при эндогенной депрессии у больных пожилого возраста основывается на тщательном выяснении данных анамнеза и всесторонней оценке психического состояния и особенно-стей его динамики. У больных с эндогенной депрессией нередко выявляются предшествующие субдепрессивные эпизоды или необъяснимые периоды «плохого самочувствия», снижения активности и интереса к жизни. Кроме того, больные с депрессией обычно могут указать хронологический период или даже дату начала болезни, а при БА инициальные симптомы нарастают настолько медленно и малозаметно, что пациенты затрудняются датировать их начало. Сниженный аффект при депрессивной «псевдодеменции» обычно стабилен, в то время как интенсивность нарушений памяти и интеллектуальной деятельности может колебаться в течение не только более или менее длительного времени (недель, месяцев), но и одного дня (например, при суточных колебаниях настроения больные обычно чувствуют себя хуже в утренние часы и лучше в вечерние, в соответствии с этим изменяется и когнитивное функционирование). В противоположность этому при БА депрессивные расстройства, как правило, непостоянны и изменчивы, а нарушения познавательной деятельности стабильны и имеют тенденцию к медленному прогрессированию. Различается также отношение больных к имеющимся у них интеллектуальным расстройствам. Если пациенты с депрессией тревожатся по этому поводу, склонны упрекать себя и преувеличивать тяжесть нарушений интеллектуальной деятельности и собственной несостоятельности, то больные с БА могут скрывать или преуменьшать их в связи со снижением критики к своему состоянию. Специальное исследование памяти и высших корковых функций с применением несложных нейропсихологических тестов позволяет обнаружить даже на ранней стадии БА описанные нарушения памяти, а также дефекты зрительно-пространственной деятельности, элементы афатических и апрактических расстройств [39].

Терапия КН и депрессивных расстройств

КН при БА патогенетически с ней связаны, поэтому лечение КН должно затрагивать главные механизмы развития БА. Основные направления лечения: компенсаторная (заместительная) терапия, фармакотерапия продуктивных психических расстройств, психологическая коррекция, уход за больными [6]. Заместительная терапия основана на восполнении нейротрансмиттерного дефицита в различных медиаторных системах: холинергической, глутаматергической, серотонинергической. Первой группой лекарственных средств для компенсаторной терапии были ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Наиболее эффективны и часто применяются ривастигмин, галантамин, донепезил. В многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано их положительное влияние на когнитивные функции, поведенческие нарушения и адаптацию, а также на различные некогнитивные психические расстройства [6]. Хорошо известно действие этих препара-

тов при легкой и умеренной деменции [16]. Ингибиторы АХЭ рекомендованы ВОЗ как препараты первой линии для лечения БА [40, 41]. В ряде исследований показано влияние ингибиторов АХЭ на психические расстройства (эмоциональные, бредовые, поведенческие), что свидетельствует о единстве их патогенеза с КН [42]. Эффективность лечения напрямую зависит от дозы препарата и продолжительности терапии, что, в свою очередь, непосредственно связано с наличием побочных эффектов и переносимостью [43]. Для преодоления нежелательных явлений (НЯ) используют постепенное повышение дозы, малый шаг титрации, безопасные лекарственные формы и новые способы введения.

Влияние на глутаматную нейротрансмиссию оказывают антагонисты N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов), единственным оригинальным представителем которых является акатинол мемантин. Препарат опосредованно влияет на состояние дофаминергических и ацетилхолинергических структур, повышая содержание дофамина и ацетилхолина, действуя таким образом на психические процессы и когнитивные функции. Клиническая эффективность акатинола мемантина характеризуется улучшением (на более поздних стадиях – сохранением) когнитивных и психомоторных функций, обучаемости, повседневной деятельности, снижением зависимости от опекунов [44, 45]. Хорошая переносимость препарата позволяет проводить длительную поддерживающую терапию.

За последние годы появилось много данных об эффективности акатинола мемантина также при некогнитивных психических и поведенческих нарушениях, особенно в стадии умеренной и выраженной деменции [44, 46–48]. При этом предполагают, что комбинированное антагонистическое действие мемантина на NMDA- и 5-HT₃-рецепторы может вносить синергичный вклад в его позитивное влияние при БА, усиливая желаемый эффект – улучшение когнитивных функций [49] и антидепрессивное действие [50–51].

Результаты исследований, указывающие на наличие серотонинергической недостаточности у пациентов с БА, послужили основой для применения у них антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) для лечения депрессивных нарушений. Эти препараты по сравнению с трициклическими антидепрессантами вызывают менее выраженные побочные эффекты. Однако при их использовании отмечаются гастроинтестинальные расстройства, головная боль, ажитация, бессонница. При лечении депрессии в рамках БА необходимо использовать препараты с минимальными побочными эффектами, как и при терапии любой депрессии в пожилом и старческом возрасте, учитывая особую чувствительность этих пациентов к психотропным лекарственным средствам. Антидепрессант должен быть эффективным, обладать хорошей переносимостью, чтобы его можно было назначать не только для купирующей, но и для длительной поддерживающей терапии. По мнению ряда исследователей [52], одним из таких препаратов является агомелатин (вальдоксан), обладающий уникальным механизмом действия, который обеспечивается агонизмом в отношении МТ₁- и МТ₂-рецепторов и антагонизмом в отношении серотониновых 5HT_{2C}- и в меньшей степени 5HT_{2B}-рецепторов. Антидепрессивный эффект препарата определяется активацией мелатониновых рецепторов в гиппокампе и супрахиазматических ядрах гипоталамуса и блокадой серотониновых ре-

цепторов в лобных долях головного мозга, вызывающих повышение уровня адреналина и дофамина. Стимуляция мелатониновых рецепторов в супрахиазматических ядрах способствует также регуляции циркадных ритмов (улучшение ночного сна, уменьшение суточных колебаний состояния). Активация мелатониновых рецепторов в гиппокампе через повышение мозгового нейротрофического фактора приводит к улучшению нейрогенеза как в гиппокампе, так и в лобных долях головного мозга. Таким образом обеспечивается прокогнитивный эффект агомелатина. Сочетание антидепрессивного, прокогнитивного, противоболевого, противотревожного, противоапатического и регулирующего суточные ритмы действия, а также исключительный рецепторный профиль делают агомелатин перспективным средством для лечения депрессий при органических поражениях головного мозга и любых депрессивных расстройствах позднего возраста.

Результаты метаанализа, проведенного D. Taylor и соавт. [52], показали превосходство агомелатина над плацебо, сопоставимость клинического эффекта с таковым других антидепрессантов (СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, СИОЗСН), а также лучший профиль переносимости, приводящий к меньшему риску отказов от лечения в связи с развитием НЯ. По данным сетевого метаанализа (76 клинических исследований, 16 389 пациентов), посвященного изучению эффективности и переносимости 10 наиболее распространенных антидепрессантов для лечения большого депрессивного расстройства [53], агомелатин лидировал по количеству пациентов с ремиссией, занимал второе место (после миртазапина) по числу респондеров, а также отличался максимальными показателями переносимости (рис. 1, а, б) [53]. Вальдоксан характеризуется наибольшей совокупной вероятностью достижения ремиссии из-за комбинации таких показателей, как эффективность и переносимость.

Способность агомелатина влиять на улучшение функциональных симптомов была подтверждена в исследовании трех дозировок препарата (10; 25 и 50 мг). Отмечены достоверное улучшение по всем пунктам Sheehan Disability Scale (SDS) и увеличение процента достижения функциональных ремиссий по сравнению с плацебо [54] (рис. 2).

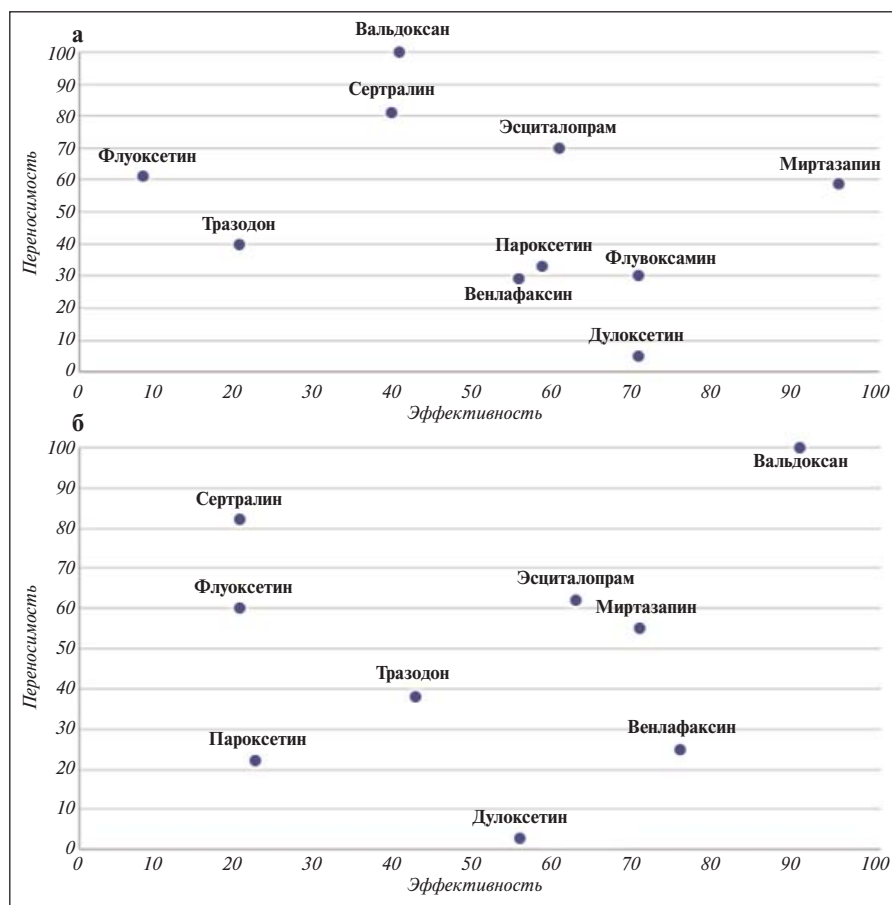


Рис. 1. Сетевой метаанализ антидепрессивной эффективности агомелатина в сравнении с другими антидепрессантами: а – оценка по Hamilton Depression Rating Scale (HDRS); б – достижение ремиссии

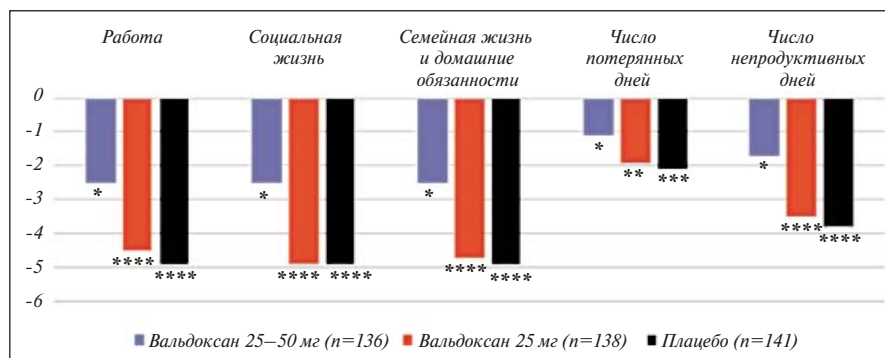


Рис. 2. Влияние агомелатина на показатели функционирования по SDS (динамика показателей в течение 6 мес). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо [54]

В другом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности агомелатина и венлафаксина в отношении нормализации клинических и функциональных показателей. Оба препарата оказали сопоставимое влияние на симптомы депрессии (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS), но агомелатин превосходил препарат сравнения по степени воздействия на ангедонию (Snaith–Hamilton Pleasure Scale, SHAPS) и общее улучшение состояния (Clinical global impression scale, CGI). Согласно

но другим данным, использование агомелатина приводило к редукции проявлений ангедонии по SHAPS уже на 2-й неделе приема ($p < 0,0001$), при этом эффект сохранялся к 10-й неделе терапии. Статистически значимое улучшение наступало в каждом из трех учитываемых доменов (работа/учеба, социальная жизнь, семья). Также доказана корреляция между уменьшением симптомов ангедонии и улучшением качества жизни [55].

Необходимо также отметить, что агомелатин является единственным антидепрессантом с доказанной эффективностью при апатии у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга. Его противоапатическое действие было установлено в двух исследованиях высокого уровня доказательности: при лобно-височной деменции [56] и БА [57]. В работе D. Karaiskos и соавт. [57] было изучено действие агомелатина на апатию у пациентов с БА, которые ранее получали СИОЗС или СИОЗСН. После 4 мес лечения не зарегистрировано достоверного уменьшения депрессии по HDRS, однако по субшкале апатии было отмечено ее снижение — с $25,3 \pm 5,9$ балла на момент назначения агомелатина до $15,5 \pm 4,3$ балла на 4-м месяце терапии ($p < 0,05$).

В двойном слепом рандомизированном исследовании I. Callegari и соавт. [56] сравнивалось противоапатическое действие агомелатина в дозе 50 мг и мелатонина в дозе 10 мг на модели фронтотемпоральной деменции. После 9 нед лечения агомелатином было достигнуто значительное уменьшение выраженности апатии (по Apathy Evaluation Scale, AES-C) с $50,6 \pm 2,4$ до $42,7 \pm 2,4$ балла ($p = 0,006$), в то время

как терапия мелатонином не оказывала достоверного влияния на апатию. Использование мелатонина в качестве препарата сравнения позволяет сделать выводы о механизме противоапатического действия агомелатина. По мнению авторов, он связан с описанным выше увеличением уровня норадреналина и дофамина в лобных долях за счет антагонизма к 5-НТ2С-рецепторам.

Агомелатин характеризовался хорошим профилем сбалансированного (в отношении депрессии, тревоги и ангедонии) терапевтического ответа и переносимости у больных геронтологического стационара с депрессиями легкой и умеренной выраженности [58]. Хорошая переносимость и низкая частота НЯ при терапии агомелатином позволяют рекомендовать его для достижения быстрого терапевтического ответа и снижения риска возникновения побочных эффектов антидепрессивной терапии у пожилых пациентов с депрессией легкой и умеренной выраженности [59, 60].

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что раннее выявление КН, их своевременная дифференциальная диагностика с депрессивными расстройствами необходимы для назначения адекватной и эффективной терапии, профилактики прогрессирования БА и предотвращения рецидивов депрессии. Необходимо более широко внедрять в геронтологическую практику современные антидепрессанты, обладающие широким спектром действия и хорошей переносимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тювина НА, Балабанова ВВ. Деменция альцгеймеровского типа: современное состояние проблемы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1):61-7. [Tyuvina NA, Balabanova VV. Dementia of the Alzheimer type: current state of the problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):61-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-61-67
2. Гаврилова СИ. Мягкое когнитивное снижение — доклиническая стадия болезни Альцгеймера? *Consilium Medicum*. 2004;(2):153-7. [Gavrilova SI. Is mild cognitive decline the pre-clinical stage of Alzheimer's? *Consilium Medicum*. 2004;(2):153-7. (In Russ.)].
3. Захаров ВВ, Яхно НН. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте — диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2004;(10):573-8. [Zakharov VV, Yakhno NN. Moderate cognitive impairment syndrome in the elderly: diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;(10):573-8. (In Russ.)].
4. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1133-42.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington,.; Am. Psychiatr.Pub; 2013.
6. Тювина НА, Балабанова ВВ. Лечение болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):80-5. [Tyuvina NA, Balabanova VV. Treatment for Alzheimer's diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):80-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-80-85
7. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 264 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii: rukovodstvo dlya vrachei* [Dementias. A guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 264 p.]
8. Коростелев ВИ. Особенности патогенеза, клиники и течения инволюционной и эндогенной депрессии. Вопросы диагностики психических и неврологических расстройств. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. 2016;(2):33—9. [Korostelev VI. Features of pathogenesis, clinic and course of involutional and endogenous depression. Issues of diagnosis of mental and neurological disorders. *Vestnik Baltiiskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta*. 2016;(2):33—9. (In Russ.)].
9. Захаров ВВ, Яхно НН. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: методическое пособие для врачей. Москва; 2005. 71 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Kognitivnye rasstroistva v pozhilom i starcheskom vozraste: metodicheskoe posobie dlya vrachei* [Cognitive disorders in the elderly and senile age. Methodical manual for doctors]. Moscow; 2005. 71 p.]
10. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотр. Женева, ВОЗ. Москва: Медицина; 1995. Том 1. С. 315, 317, 320, 510-511. [МКБ-10. *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em, 10 peresmotr*. Zheneva, VOZ [ICD-10. International statistical classification of diseases and health problems, 10 revision. Geneva, WHO]. Moscow: Meditsina; 1995. Volume 1. P. 315, 317, 320, 510-511.]
11. Дамулин ИВ. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Яхно НН, редактор. Москва: Медицина; 2002. 85 с. [Damulin IV. *Bolezn' Al'tsgeimera i sosudistaya dementsiya* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Yakhno NN, editor. Moscow: Meditsina; 2002. 85 p.]
12. Дамулин ИВ, Яхно НН. Дегенеративные заболевания с когнитивными расстройствами. В кн.: Яхно НН, редактор. Болезни нервной системы. Том 2. Москва: Медицина; 2005. С. 189-207. [Damulin IV, Yakhno NN. Degenerative diseases with cognitive disorders. In: Yakhno NN, editor. *Bolezni nervnoi sistemy* [Diseases of the nervous system]. Volume 2. Moscow: Meditsina; 2005. P. 189-207.]
13. Hendrie HC. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*.

- 1998 Spring;6(2 Suppl 1):S3-18.
14. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический журнал*. 2006;(11):27-32. [Zakharov VV. All-Russian program of research of epidemiology and therapy of cognitive disorders in old age («Prometheus»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(11):27-32. (In Russ.)].
15. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
16. Науменко АА, Громова ДО, Трофимова НВ, Преображенская ИС. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):91-7. [Naumenko AA, Gromova DO, Trofimova NV, Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):91-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-91-97
17. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО, Тараповская АА. Обзорные материалы международной Альцгеймеровской конференции (International conference on Alzheimer's disease). Вашингтон, США, 18-23 июля 2015. *Неврологический журнал*. 2015;20(6):65-9. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO, Tarapovskaya AA. Review of the proceedings of the International conference on Alzheimer's disease. Washington, USA, July 18-23, 2015. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;20(6):65-9. (In Russ.)].
18. Кольхалов ИВ. Современные подходы к оптимизации терапии болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;(6):87-92. [Kolykhalov IV. Modern approaches to optimization of Alzheimer's disease therapy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016;(6):87-92. (In Russ.)].
19. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression – A summary. *Front Hum Neurosci*. 2009 Sep 25;3:26. doi: 10.3389/fneuro.09.026.2009. eCollection 2009.
20. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2011 Nov;134(1-3):20-31. doi: 10.1016/j.jad.2010.11.011. Epub 2010 Dec 15.
21. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroystva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p.]
22. Lam RW, Filteau MJ, Milev R. Clinical effectiveness: the importance of psychosocial functioning outcomes. *J Affect Disord*. 2011 Aug;132 Suppl 1:S9-S13. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.046. Epub 2011 Apr 22.
23. McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord*. 2009 Dec;119(1-3):1-8. doi: 10.1016/j.jad.2009.04.022. Epub 2009 May 9.
24. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: Determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*. 2013 Jun;30(6):515-27. doi: 10.1002/da.22063. Epub 2013 Mar 6.
25. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Feb 1;11(2):141-68. doi: 10.1038/nrd3628.
26. Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(3):8-13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):8-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-159
27. Mowla A, Ashkani H, Ghanizadeh A, et al. Do memory complaints represent impaired memory performance in patients with major depressive disorder? *Depress Anxiety*. 2008;25(10):E92-6.
28. Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM. Toxic effects of depression on brain function: Impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry*. 2008 Jun;165(6):731-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07040574. Epub 2008 Apr 1.
29. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(10):2029-40. doi: 10.1017/S0033291713002535. Epub 2013 Oct 29.
30. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychol Med*. 2013 Oct;43(10):2017-26. doi: 10.1017/S0033291712002085. Epub 2012 Oct 26.
31. Behnken A, Schöning S, Gerss J, et al. Persistent non-verbal memory impairment in remitted major depression – caused by encoding deficits? *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1-2):144-8. doi: 10.1016/j.jad.2009.07.010. Epub 2009 Aug 18.
32. Airaksinen E, Wahlin A, Larsson M, Forsell Y. Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three -year follow-up. *J Affect Disord*. 2006 Nov;96(1-2):107-10. Epub 2006 Jun 19.
33. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, et al. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998;393:6-11.
34. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med*. 1998 Sep;28(5):1027-38.
35. Sibille E, French B. Biological substrates underpinning diagnosis of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Sep;16(8):1893-909. doi: 10.1017/S1461145713000436. Epub 2013 May 14.
36. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013 May;18(5):595-606. doi: 10.1038/mp.2012.33. Epub 2012 Apr 24.
37. Kessing LV, Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jan;135(1):51-64. doi: 10.1111/acps.12667. Epub 2016 Nov 10.
38. Abas MA, Sahakian BJ, Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychol Med*. 1990 Aug;20(3):507-20.
39. Гаврилова СИ. Болезнь Альцгеймера: современные представления о диагностике и терапии. *Русский медицинский журнал*. 1997;(20):7. [Gavrilova SI. Alzheimer's disease: current understanding of diagnosis and therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 1997;(20):7. (In Russ.)].
40. Santoro A, Siviero P, Minicuci N, et al. Effects of donepezil, galantamine and rivastigmine in 938 Italian patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study. *CNS Drugs*. 2010 Feb;24(2):163-76. doi: 10.2165/11310960-000000000-00000.
41. Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2012;16(21):1-470. doi: 10.3310/hta16210.
42. Miller LJ. The use of cognitive enhancers in behavioural disturbances of Alzheimer's disease. *Consult Pharm*. 2007 Sep;22(9):754-62.
43. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005593.
44. Гаврилова СИ, Герасимов НП, Калын ЯБ и др. Долговременные эффекты глутаматергической терапии болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции (Результаты 26-недельного сравнительного клинического исследования в параллельных группах больных: леченных акатинолом мемантином и получавших симптоматическую нейролептическую терапию). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2006;16(1):32-7. [Gavrilova SI, Gerasimov NP, Kalyn YaB, et al. Long-term effects of glutamatergic therapy of Alzheimer's disease at the stage of moderately severe and severe dementia (results of a 26-week comparative clinical study in parallel groups of patients treated with acatinol memantine and receiving symptomatic neuroleptic therapy). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2006;16(1):32-7. (In Russ.)].

45. Grossberg GT, Manes F, Allegrì RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*. 2013 Jun;27(6):469-78. doi: 10.1007/s40263-013-0077-7.
46. Вознесенская ТГ, Медведева АВ, Яхно НН. Некогнитивные нейропсихические расстройства при болезни Альцгеймера и их коррекция. *Неврологический журнал*. 2010;15(4):18-25. [Voznesenskaya TG, Medvedeva AV, Yakhno NN. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease and their correction. *Neurologicheskii zhurnal*. 2010;15(4):18-25. (In Russ.)].
47. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioural and psychological symptoms related to dementia – a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2008 Jan;42(1):32-8. Epub 2007 Dec 4.
48. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe AD by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 May;23(5):537-45.
49. Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(2):138-45. Epub 2007 Jul 4.
50. Fan P. Effects of antidepressants on the inward current mediated by 5-HT₃ receptors in rat nodose ganglion neurones. *Br J Pharmacol*. 1994 Jul;112(3):741-4.
51. Gideons ES, Kavalali ET, Monteggia LM. Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jun 10;111(23):8649-54. doi: 10.1073/pnas.1323920111. Epub 2014 May 27.
52. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1888. doi: 10.1136/bmj.g1888.
53. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. *CNS Drugs*. 2015 Aug;29(8):695-712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6.
54. Kennedy SH, Avedisova A, Belaïdi C, et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25-50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Feb;26(2):378-389. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.09.006. Epub 2015 Sep 25.
55. Llorka P, Gourion D. Course of anhedonia and depressive symptoms in a population of depressed outpatients treated with agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(Suppl 2):S468. doi: 10.1016/S0924-977X(14)70749-7.
56. Callegari I, Mattei C, Benassi F, et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. *Neurodegener Dis*. 2016;16(5-6):352-6. doi: 10.1159/000445873. Epub 2016 May 27.
57. Karaiskos D, Pappa E, Katirtzoglou E. Agomelatine for treating apathy in alzheimer's disease. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(Suppl 1):1.
58. Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):101-10. [Romanov DV, Volel' BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):101-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110
59. Калын ЯБ, Сафарова ТП, Яковлева ОБ и др. Опыт применения вальдоксана (агомелатин) в геронтопсихиатрическом стационаре для лечения пожилых больных с депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(11):55-62. [Kalyn YaB, Safarova TP, Yakovleva OB, et al. Experience of using valdoxan (agomelatine) in gerontopsychiatric hospital for the treatment of elderly patients with depression. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(11):55-62. (In Russ.)].
60. Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):131-40. [Medvedev VE, Korovyakova EA, Frolova VI, Gushanskaya EV. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):131-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140

Поступила 6.08.2019

Публикация статьи поддержана АО «Сервь». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.