



Коморбідність депресії і когнітивних порушень у пацієнтів похилого віку: оптимізація терапії

Резюме. *В огляді розглядається коморбідність депресії із судинними й нейродегенеративними захворюваннями в пацієнтів літнього віку та її вплив на когнітивні порушення з розвитком деменції. Виявлено, що в пацієнтів похилого віку при депресії спостерігаються зміни сірої та білої речовини головного мозку, що є суттєвим фактором ризику розвитку деменції. Процеси нейрогенезу порушуються внаслідок недостатнього синтезу нейротрофічного фактора. Церберолізін® за рахунок нейротрофічної дії перешкоджає процесу нейродегенерації (сприяє нейрогенезу і нейропластичності) та активує синтез нейромедіаторів, унаслідок чого відбувається природне відновлення нервової тканини. Ефективність і безпека лікування Церберолізином® пацієнтів з депресією та коморбідними станами доведена в багатьох дослідженнях. Показано, що його використання значно поліпшує когнітивний, функціональний статус, повсякденну активність. При призначенні антидепресантів із Церберолізином® відзначається більш швидке настання і більший ступінь вираженості терапевтичного ефекту і зменшення побічних ефектів.*

Ключові слова: депресія; деменція; похилий вік; нейротрофічна терапія; Церберолізін®

Депресія — це психічний розлад, який спостерігається протягом тривалого часу і характеризується депресивною тріадою: пригніченим настроєм, негативною оцінкою себе і/або ситуації, психомоторною загальмованістю [1]. Депресія належить до числа найпоширеніших психічних порушень. Згідно з масштабним епідеміологічним дослідженням, проведеним ВООЗ, розлади депресивного спектра зустрічаються в кожного п'ятого (21 %) хворого [2]. При цьому поширеність подібних порушень у старших вікових групах майже в 2 рази перевищує відповідний показник в осіб молодого і середнього віку [3, 4].

Поряд з цим встановлено, що з віком збільшується частота серцево-судинної патології. Вона зумовлює розвиток цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) — гіпертонічної хвороби й атеросклерозу, які значно поширені в літнього населення, досягаючи 70 % серед старших вікових груп у США [5]. Наслідками судинних захворювань головного мозку є розвиток психоорганічних порушень, які виявляються у 28 % пацієнтів із ЦВЗ і суттєво погіршують перебіг захворювання [6, 7].

Крім того, депресія виявляється в пацієнтів з нейродегенеративними захворюваннями (НЗ). За даними офіційної статистики, поширеність депресії при хворобі Паркінсона (ХП) становить 40–60 %, при хворобі Альцгеймера (ХА) — 20–40 % [10, 11].

Отже, коморбідність депресії і психоорганічних порушень судинного й нейродегенеративного генезу в літніх пацієнтах зумовлюється високою частотою всіх форм патології, а також високою імовірністю їх поєднання в тих самих хворих [8].

Депресія похилого віку та її коморбідність із ЦВЗ і НЗ

Депресія похилого віку має багато специфічних рис порівняно з депресіями більш молодих вікових категорій. Для неї характерні: соматизована симптоматика; порушення когнітивних функцій; апатія та астеничні прояви; тривога й іпохондрична фіксація; больові синдроми; відчуття самотності, безпорадності, нікчемності, обтяжливості; мовчазність і глибокий розлад комунікативних функцій; більш виражена соціальна дезадаптація (сімейна й соціальна); тенденція до рецидивуючого або хронічного, затяжного перебігу [13–15].

За даними різних дослідників, поширеність депресії серед неврологічних хворих похилого віку дуже різниться: постінсультна депресія — 20–50 %; судинна деменція — 30–71 %; хвороба Паркінсона — 50 %; хвороба Альцгеймера — 30 % [44].

Васкулярна (судинна) депресія, згідно з концепцією G. Alexopoulos et al., має такі критерії: дебют депресії в пізньому віці (після 65 років); клінічні або засновані на даних магнітно-резонансної томографії ознаки дифуз-

ного білатерального ішемічного ураження підкіркової білої речовини мозку; наявність факторів ризику хронічних ЦВЗ (артеріальна гіпертонія, цукровий діабет, стеноз сонної артерії, фібриляція передсердь, гіперліпідемія) [9].

Причину васкулярної депресії вбачають у дисфункції в ділянці стріо-палідо-таламокортикальних шляхів і можливій зміні нейротрансмітерних систем, що беруть участь у регуляції настрою. Вважається, що якщо ішемічне пошкодження мозку призводить до загибелі певного обсягу нейронів, що перевищує якийсь поріг, це створює предрисповицію щодо судинної депресії. Погіршення перебігу судинної патології при депресії обумовлене підвищенням активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі зі зростанням концентрації кортизолу в крові, що може призводити до прискореного розвитку атеросклерозу й підвищення секреції катехоламінів з вазоконстрикцією, активацією тромбоцитів і частішанням серцевого ритму [16]. Одночасно підвищується рівень низки факторів агрегації тромбоцитів, а також факторів запалення судинної стінки, знижується парасимпатичний контроль серця в умовах емоційної напруги [16–18].

Особливостями клінічної картини васкулярної депресії є відсутність почуття провини, самозвинувачення; апатія, зниження мотивацій і спонукань; психомоторна загальмованість; превалювання когнітивних порушень над іншими проявами депресії; початок когнітивних порушень з розладів виконавчих функцій (планування, організація, послідовність, абстракція), пам'яті або швидкості переробки інформації; виражена безпорадність у повсякденному житті; спільний початок депресії і ЦВЗ; імовірність виникнення «німих» інсультів або транзиторної ішемічної атаки; як правило, відсутність афективних захворювань у роду; слабка реакція на терапію антидепресантами [9].

Постінсультна депресія є досить частим ускладненням гострих порушень мозкового кровообігу. Багато епідеміологічних досліджень узгоджуються в тому, що ризик розвитку депресії протягом року після перенесеного ішемічного інсульту становить близько 30–40 % [19, 20]. При цьому існує зв'язок між локалізацією інфаркту мозку й імовірністю розвитку депресії: вона максимальна при ураженні лівої лобової частки й підкіркових базальних гангліїв зліва [21].

Клінічні особливості постінсультної депресії включають психомоторну загальмованість, ангедонію, труднощі концентрації уваги, катастрофічні реакції, надмірну емоційність, виражені добові коливання настрою, астенію, порушення сну й апетиту [22].

Депресія при ХП. Депресія вважається характерним клінічним проявом хвороби Паркінсона. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність депресії при ХП становить 40–60 %, що вірогідно вище, ніж при інших хронічних інвалідизуючих захворюваннях. Багато авторів повідомляють, що симптоми депресії не корелюють з вираженістю рухових розладів і часто випереджають їх розвиток. Це свідчить про ймовірну органічну природу емоційних порушень при ХП. При цьому в структурі депресії при ХП переважають когнітивні й соматичні симптоми, що зближує її феноменологію із судинною депресією. Імо-

вірно, подібність клінічних проявів відображає спільність патогенезу, в основі якого може лежати порушення функціонування фронтостріарних нейрональних кіл [23, 24].

Крім того, важлива роль при розвитку депресії належить дисбалансу основних нейромедіаторів: дофаміну, норадреналіну, ацетилхоліну, серотоніну, гамма-аміномасляної кислоти і пептидів. Основою ХП є недостатність дофаміну в стріонігральній системі, яка може супроводжуватися дефіцитом дофаміну в мезолімбічних і мезокортикальних відділах мозку, що проявляється афективними й когнітивними порушеннями. Показано, що депресивний афект нерідко передує дебюту паркінсонізму [23–25]. Позитивно корелює з депресією в пацієнтів з ХП і втрата білої речовини в кортиколімбічних структурах [23–25].

Депресія при хворобі Альцгеймера. Депресія нерідко супроводжує початкові стадії хвороби Альцгеймера, коли когнітивні порушення мають помірну вираженість або досягають ступеня легкої деменції. Поширеність депресії в цієї категорії пацієнтів становить 20–40 % [46–49]. При цьому, як правило, значно виражена тривога: пацієнти схвильовані, неспокійні, напружені, метушливі, активно скаржаться на зниження пам'яті та інші симптоми. При прогресуванні когнітивних порушень і зниженні критики вираженість тривожно-депресивних розладів зменшується. Це може свідчити про переважно реактивний характер емоційних розладів при ХА: тривога й депресія розвиваються як відповідь на усвідомлення прогресуючої когнітивної недостатності при відносно збереженій критичності. Однак не можна виключити й патогенетичну роль нейромедіаторних змін — ацетилхолінергічну і серотонінергічну недостатність.

Когнітивні порушення при депресії з пізнім початком: продром деменції

Найбільш часто когнітивний дефіцит виявляється при депресії в пацієнтів похилого віку. У 50 % випадків когнітивні порушення персистують, незважаючи на нормалізацію афективного статусу у зв'язку із застосуванням антидепресантів або спонтанним завершенням депресивного епізоду [28]. Принаймні в значній частині людей з депресією нейропсихологічний дефект відображає не стільки вплив депресії на когнітивну сферу, скільки паралельний розвиток когнітивного розладу, який може бути обумовлений тим же органічним ураженням мозку, що і депресія. Даний стан можна визначити як свого роду депресію-плюс.

Депресія-плюс виникає при судинному ураженні білої або підкіркової сірої речовини півкуль головного мозку (так звана судинна депресія), що підтверджується судинними змінами при нейровізуалізації більше ніж у 90 % хворих. Ішемічне ураження підкіркових структур може викликати дисфункцію фронтостріарних кіл і їх лімбічних зв'язків, з якою можуть бути пов'язані не тільки афективні, але й когнітивні дисрегуляторні порушення [26].

Депресія-плюс може бути і початковою стадією дегенеративних захворювань, що включає префронтальну, поясну кору або лімбічну систему. Згідно з дослідженням Ballmaier et al., у пацієнтів з пізнім початком депресії розвивається атрофія гіпокампа, яка корелює з порушенням пам'яті [27].

При пізньому дебюті депресії, особливо якщо патологія супроводжується когнітивними порушеннями, ризик розвитку деменції підвищений в 1,5–3 рази [29]. У подібних випадках можна вважати, що депресія розвивається на більш ранній стадії органічного ураження, тоді як деменція — на більш пізній [30]. З цієї точки зору депресію можна розглядати як продром деменції [31].

Особливості депресії в пацієнтів похилого віку з деменцією

Ознаки депресії виявляються в третини пацієнтів з деменцією, тобто частіше, ніж серед осіб у популяції того ж віку, які її не мають. При ХА депресія зустрічається у 20–30 % випадків, тоді як при деменції, пов'язаній із залученням підкіркових або підкірково-лобових структур (деменція з тільцями Леві, ХА з деменцією, судинна деменція), — у 30–60 % [32].

При прогресуванні деменції схильність до розвитку депресії зменшується, оскільки знижується критика пацієнтів щодо їх стану. У дослідженні Robinson et al. було показано, що депресія розвивається тільки у 8 % пацієнтів, які перенесли інсульт, якщо оцінка за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) у них становить менше за 23 бали, і в два рази частіше у хворих з показником понад 23 бали [33].

У пацієнтів з ХА частота депресії збільшується при прогресуванні деменції: на стадії легкої деменції депресія відзначається в 10 % пацієнтів, помірної деменції — у 40 %, тяжкої деменції — у 60 % [32]. Підвищений ризик виникнення депресії в осіб з прогресуючою деменцією відображає «експансію» органічного ураження головного мозку, що захоплює структури, критичні щодо розвитку депресії (блакитна пляма, ядра шва, мигдалина, поясна і лобова кора).

За наявності в пацієнта депресії деменція прогресує швидше і супроводжується більш вираженим функціональним дефіцитом. За даними Rapp et al., при коморбідності депресії і ХА в корі головного мозку спостерігається більша кількість нейрофібрилярних клубочків [34]. Також слід враховувати, що симптоми депресії у хворого на деменцію можуть бути викликані медикаментами (кортикостероїдами, снодійними, гіпотензивними засобами, естрогенами), порушеннями функції щитоподібної залози і метаболічними порушеннями.

Варіабельність частоти депресії значною мірою залежить від атиповості її проявів у пацієнтів з деменцією та широкого перекриття симптомів депресії з проявами інших психопатологічних синдромів. Багато симптомів, які традиційно розглядаються як класичні прояви депресії, наприклад втрата інтересу до подій, нездатність отримувати задоволення, соціальна ізоляція, психомоторна загальмованість, розлади сну, втрата апетиту і зниження ваги, підвищена стомлюваність, порушення концентрації уваги, можуть пояснюватися або безпосередньо когнітивними порушеннями, або іншими психопатологічними синдромами, пов'язаними з деменцією. Зниження ваги, що вважається одним із класичних ознак депресії, при деменції

може пояснюватися тим, що пацієнти забувають прийняти їжу, втрачають навички її приготування, мають труднощі при її прийомі [29, 35].

Нерідкі випадки, коли основним проявом депресії в пацієнтів з деменцією є спалахи агресії, дратівливості, негативізму, самоізоляція, відмова від їжі. При прогресуванні деменції картина депресії може піддаватися трансформації, вираженість власних афективних симптомів може зменшуватися, тоді як психомоторна загальмованість і апатія, а з іншого боку — схильність до ажитації можуть наростати [35, 36].

Нейроанатомічні зміни мозкового субстрату у хворих на депресію

Деякими дослідниками відзначається зниження обсягу лобової кори, яке більшою мірою зачіпає орбітофронтальну і префронтальну ділянки й супроводжується зменшенням щільності й розміру нейронів і гліальних клітин. Також при депресіях відзначається зниження обсягу гіпокампа, зменшення розмірів і щільності розташування клітин зубчастої звивини і пірамідних нейронів гіпокампа [15, 20].

Доведено, що зменшення об'єму гіпокампа в пацієнтів старшого й літнього віку з депресією порівняно з групою здорових досліджуваних уже після першого депресивного епізоду досягає 11 % для сірої речовини і 25 % для білої речовини [45, 46]. Дані метааналізу, що включали результати нейровізуалізаційного обстеження 434 хворих на депресію порівняно з 379 здоровими особами, також підтверджують зниження обсягу гіпокампа й амігдали [47, 48]. Передбачається, що зниження обсягу гіпокампа корелює з тривалістю депресивного епізоду [49].

Згідно з результатами дослідження M. Ballmaier et al., у пацієнтів з депресією визначається зменшення об'єму правої та лівої орбітофронтальної кори на 12 % порівняно зі здоровими добровольцями; зменшення сірої речовини лівої та правої передньої поясної звивини на 18 і 20 %, а лівої та правої прямої звивини — на 19 і 24 % відповідно [50]. J. Bremner et al. виявили, що об'єм медіальної орбітофронтальної кори в депресивних пацієнтів на 32 % менший, ніж у представників контрольної групи [47].

При депресії з пізнім початком також відзначаються зниження обсягу базальних гангліїв, збільшення шлуночків [51–53]. Різними авторами описується як зниження обсягу амігдали, так і її збільшення [54, 55]. При цьому під час перших депресивних епізодів зазвичай реєструється гіпертрофія мигдалеподібного тіла, яка є транзиторною і надалі змінюється гіпотрофією на стадії більш активного перебігу захворювання.

Крім того, отримані дані про те, що в розвитку депресії в соматично ослаблених пацієнтів особливо значиму роль відіграє ураження білої речовини (лейкоареоз). Встановлено, що у літніх хворих з депресією верифікуються більш виражені й поширені зони гіперінтенсивності білої речовини [56, 57]. Хворі з депресією мають кілька зон більш вираженого ураження білої речовини, зокрема верхній поздовжній пучок, лобно-потиличний пучок, зовнішня капсула й нижній поздовжній пучок.

Ці зони розташовані під ділянками мозку, пов'язаними з когнітивними й емоційними функціями. Передбачається, що стратегічна локалізація вогнищ гіпертенсивності білої речовини може відігравати визначальну роль у розвитку депресій пізнього віку [58].

Ця концепція підтверджується результатами великого багатоцентрового європейського проспективного дослідження LADIS, у якому оцінювалося клінічне значення лейкоареозу в 639 пацієнтів віком від 65 до 84 років. Було показано, що більш виражені зміни білої речовини є вірогідним фактором ризику розвитку депресії протягом періоду спостереження (3 роки) [12].

Отже, у дослідженнях демонструється, що порушення нейрогенезу в певних регіонах головного мозку в літніх пацієнтів є облігатним фактором депресивного стану, що відповідає гіпотезі нейропластичності [20].

Механізми реалізації негативного впливу на нейрогенез пов'язують з надмірною активністю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, тобто підвищенням вмісту кортизолу і зниженням вироблення мозкового нейротрофічного фактора (НТФ) [21–23]. Мозковий НТФ є головним нейротрофічним пептидом в організмі, відповідальним за процеси нейропластичності, включно із зростанням аксонів, збільшенням числа синапсів і виживання клітин. Його вміст знижується під впливом стресу, депресії та кортизолу [21, 22]. НТФ вважається сполучною ланкою між стресом, нейрогенезом і атрофією гіпокампа при депресії [23]. Також передбачається, що саме ці порушення лежать в основі патогенезу депресивних і тривожних станів, а також є причиною когнітивних порушень, що спостерігаються при цих станах [41].

Терапія депресивних розладів у неврологічних хворих літнього віку

Депресія — це хвороба, яку завжди необхідно лікувати незалежно від віку пацієнта, супутніх захворювань і причин депресії.

Терапія основного неврологічного захворювання

Необхідно проводити терапію основного неврологічного захворювання. При судинній депресії призначаються вазоактивні засоби, ліпотропні препарати й дезагреганти, при паркінсонізмі — препарати L-дофи, агоністи дофамінових рецепторів. При легких когнітивних розладах і деменції використовують інгібітори холінестерази й антиглутаматергічні препарати. Наприклад, лікування судинної депресії антидепресантами в поєднанні з вазоактивними й ноотропними засобами призводить до більш помітного зниження рівня депресії, ніж терапія антидепресантами спільно з плацебо.

Терапія антидепресантами

На сьогодні препаратами першого вибору є антидепресанти з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), переваги яких полягають: у широкому спектрі клінічної ефективності; вузькому спектрі побічних дій; меншій токсичності й більшій безпеці; добрій перено-

симості; можливості застосування в амбулаторній практиці, у геронтологічних хворих, при соматичній і неврологічній обтяженості; відсутності поведінкової токсичності; мінімальних лікарських взаємодіях. Ця група складається з 6 препаратів: флувоксаміну, флуоксетину, пароксетину, сертраліну, циталопраму, есциталопраму [62, 63].

Типові побічні ефекти СІЗЗС — абдомінальний дискомфорт, пітливість, зниження апетиту, сексуальні порушення, які швидко минають і рідко призводять до відміни препарату й відмови від лікування. Тривалість терапії антидепресантом, як правило, повинна бути не менша за 6 місяців, при коротших курсах часто виникають рецидиви.

Нейротрофічна терапія

Показано, що деструктивні процеси, що відзначаються в осіб з афективними розладами, є частково оборотними на тлі терапії нейротрофічними препаратами [24]. Одним з таких препаратів є Церебролізин[®], який складається з нейропептидів малої молекулярної маси і вільних амінокислот. Проведені дослідження показали, що дія Церебролізину[®] подібна до дії НТФ, які в природних умовах присутні в нервовій тканині. Пептиди, що входять до складу препарату, добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр у фармакологічно ефективних кількостях, а їх дія зазвичай більш виражена, ніж дія природних нейротрофічних факторів. Церебролізин[®] ефективно стимулює процеси відновлення нервової тканини шляхом поліпшення внутрішньоклітинного синтезу рецепторних і регуляторних білків, а також білків — транспортерів нейротрансмітерів, сприяє диференціації нейронів, росту дендритів, відновленню шипиків і синапсів, розростанню і розгалуженню аксонів нервових клітин. За рахунок мультимодальної дії Церебролізин[®] перешкоджає процесу нейродегенерації (сприяє нейрогенезу і нейропластичності) та активує синтез нейромедіаторів, унаслідок чого відбувається природне відновлення нервової тканини. Церебролізин[®] може потенціювати ефекти інших препаратів, зокрема антидепресантів [38, 39].

Церебролізин[®] доцільно застосовувати як додатковий препарат для лікування хворих літнього віку. Для цього існують достатні підстави. По-перше, Церебролізин[®] уже виявився ефективним у неврологічній практиці в пацієнтів літнього віку, зокрема в реабілітації після ішемічного інсульту і черепно-мозкової травми, при хронічній цереброваскулярній патології [25–27]. По-друге, у подвійних плацебо-контрольованих дослідженнях доведена ефективність Церебролізину[®] як додаткової терапії при когнітивних розладах у рамках як судинного, так і дегенеративного ураження мозку (деменції Альцгеймера) [40, 41]. З урахуванням частого поєднання пізньої депресії з когнітивними розладами прийом Церебролізину[®] видається безсумнівно виправданим. По-третє, виявлені при пізній депресії зміни сірої та білої речовини мозку потребують нейротрофічної терапії, зокрема застосування Церебролізину[®] з доведеною нейротрофічною активністю.

Результати китайського багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного S. Xiao et al., підтвердили

ефективність застосування препарату Церебролізин® у пацієнтів з когнітивними порушеннями на тлі хронічної ішемії головного мозку. У дослідженні брали участь 148 пацієнтів віком від 55 до 85 років. Церебролізин® застосовували інфузійно по 30 мл 1 р/день 5 днів (з понеділка по п'ятницю) протягом 4 тижнів. Результати оцінювали за допомогою MMSE, шкали загального клінічного враження (CGI), шкали депресії Гамільтона (HDRS), шкали активності повсякденного життя. Результати дослідження продемонстрували, що в пацієнтів, які отримували Церебролізин®, спостерігалось статистично значуще поліпшення за всіма оціночними шкалами [43].

D.F. Muresanu et al. було проведено тримісячне дослідження впливу Церебролізину® на когнітивні функції пацієнтів з легкою та помірно-тяжкою судинною деменцією. Пацієнти отримували Церебролізин® (10 або 30 мл) або плацебо (фізіологічний розчин) 5 днів на тиждень протягом 4 тижнів. Нейропсихологічна оцінка (ADAS-cog+) пацієнтів основної групи, які отримували Церебролізин®, показала поліпшення за шкалою ADAS-cog+ на відміну від показників в групі плацебо. При цьому позитивний вплив Церебролізину® на когнітивні функції в пацієнтів із судинною деменцією зберігався протягом як мінімум 12 тижнів після припинення лікування [59].

В іншому дослідженні виявлено, що у хворих на ендогенну депресію терапевтичний ефект одночасного застосування антидепресантів із Церебролізином® набагато перевищує такий у пацієнтів, що отримували тільки антидепресанти. Порівняно з контрольною групою при призначенні антидепресантів із Церебролізином® відзначалось більш швидке настання і більший ступінь вираженості терапевтичного ефекту під час курсового лікування. Також спостерігалась краща переносимість терапії, у 2 рази менша частота побічних явищ у кожного хворого. Це пояснюється нейтралізуючим впливом Церебролізину® на психічні й соматовегетативні побічні ефекти антидепресантів [60].

У дослідженні Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України (проф. Н.А. Марута і співавт.) вивчалась ефективність застосування Церебролізину® в комплексному лікуванні депресивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії, зумовлену атеросклерозом. Було проведено комплексне обстеження 84 пацієнтів з оцінкою соматичного, неврологічного, психоемоційного стану і когнітивного функціонування до і після курсу лікування. Нейропсихологічне обстеження включало: оцінку депресивного стану за оціночною шкалою Гамільтона; оцінку функціонування різних когнітивних сфер за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA); діагностику параметрів працездатності за тестом Ландольта; дослідження якості життя за допомогою опитувальника Європейської групи якості життя (EuroQol EQ-5D) [64].

На початку лікування були виявлені симптоми-мішені, редукцію яких забезпечує застосування Церебролізину® в комплексній терапії хворих на депресивні розлади атеросклеротичного генезу: у структурі депресивної симптоматики — зниження рівня загальної працездатності/активності й загальмованість; у структурі когнітивних

порушень — знижений рівень загального когнітивного функціонування, зниження пам'яті та концентрації уваги, зниження точності та продуктивності діяльності; у структурі суб'єктивного сприйняття якості життя — зниження рівня активності в повсякденному житті.

Результати дослідження показали високу ефективність застосування Церебролізину® в терапії хворих на депресивні розлади судинного генезу за рахунок редукції когнітивного компонента депресивних порушень, підвищення якості життя і рівня функціонування хворих, їхньої активності та працездатності, що визначає можливість і перспективність його застосування в цієї категорії пацієнтів.

У плацебо-контрольованому дослідженні Ruther et al., у якому взяли участь 120 пацієнтів з ХА з легкою або помірно вираженою деменцією, було показано, що призначення 30 мл Церебролізину® значно поліпшувало клінічну симптоматику, когнітивні можливості й активність у повсякденному житті порівняно з аналогічною групою хворих, які отримували плацебо [60]. Позитивні результати були отримані для 63 % хворих, які використовували Церебролізин®. Через 6 місяців після закінчення клінічного випробування збереження цих результатів відзначалось у 32,4 % [61, 62].

На базі 9 дослідницьких центрів Німеччини та Австрії було проведено семимісячне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване паралельне дослідження з включенням 149 пацієнтів віком 50–85 років. Пацієнти були розподілені на дві групи: з терапією Церебролізином® 30 мл (n = 76) та із застосуванням плацебо (n = 73). Усі пацієнти мали діагноз імовірної хвороби Альцгеймера відповідно до критеріїв NINCDS-ADRDA і від 14 до 24 балів за шкалою MMSE. Пацієнти отримували інфузії Церебролізину® 30 мл або плацебо протягом 4 тижнів. Як первинні показники ефективності брали оцінку за шкалою оцінки хвороби Альцгеймера — когнітивний домен (ADAS-cog) і оцінку за шкалою CGI. Показники вторинного результату включали короткий синдромний тест (SKT), шкалу оцінки депресії Монтгомері — Асберга (MADR-s), підрозділ повсякденної активності Нюрнберзької вікової шкали (NAI) і поведінкові підрозділи шкал ADAS, ADAS-noncog.

У пацієнтів, які отримували Церебролізин®, після закінчення активного лікування була встановлена значна перевага за шкалою CGI на відміну від пацієнтів, які отримували плацебо. Середня різниця в лікуванні становила 0,42 бала за шкалою CGI (P = 0,004) на користь Церебролізину®. Відносно шкали ADAS-cog значний терапевтичний ефект Церебролізину® спостерігався через 16 тижнів. Також спостерігалось поліпшення за шкалою депресії MADR-s. Отримані дані демонструють ефективність лікування Церебролізином® при помірній деменції Альцгеймера [13].

Panisset et al. у подвійному сліпому плацебо-контрольованому 28-тижневому дослідженні показали, що Церебролізин® у дозі 30 мл, що вводився протягом 20 днів, вірогідно (порівняно з плацебо) поліпшував когнітивний і функціональний статус пацієнтів з помірною та легкою ХА. Причому після курсу лікування даний ефект стабільно зберігався протягом трьох місяців [37].

ВИСНОВКИ

— Існує коморбідність депресії і психоорганічних порушень судинного й нейродегенеративного генезу в пацієнтів похилого віку. Це зумовлюється високою частотою всіх форм патології, а також високою ймовірністю їх поєднання в тих самих хворих.

— Поширеність депресії серед неврологічних хворих похилого віку залежить від її причини: постінсультна депресія становить 20–50 %; при судинній деменції — 30–71 %; при хворобі Паркінсона — 50 %; при хворобі Альцгеймера — 30 %.

— При когнітивних порушеннях унаслідок депресії з пізнім початком ризик розвитку деменції підвищений в 1,5–3 рази. Це відображає «експансію» органічного ураження головного мозку, що захоплює структури, критичні щодо розвитку депресії (блакитна пляма, ядра шва, мигдалини, поясна й лобова кора).

— При депресіях у хворих похилого віку виникають нейроанатомічні зміни як сірої, так і білої речовини мозку. Обсяг сірої речовини мозку знижений у ділянці передньої цингулярної звивини (більше в ростральній її частині), гіпокампі, мигдалині, префронтальній, орбітофронтальній корі й верхній скроневій звивині, а також у таламусі. При ураженні білої речовини виникає лейкоареоз у верхньому поздовжньому пучку, лобно-потиличному пучку, зовнішній капсулі й нижньому поздовжньому пучку, які пов'язані з когнітивними й емоційними функціями.

— Механізми реалізації негативного впливу на нейрогенез залежать від зниження вироблення мозкового нейротрофічного фактора, який є головним нейротрофічним пептидом в організмі, відповідальним за процеси нейропластичності, включно зі зростанням аксонів, збільшенням числа синапсів і виживанням клітин.

— Лікування пацієнтів з депресією та коморбідними станами включає терапію основного неврологічного захворювання, використання антидепресантів і нейротрофічну терапію Церебролізином®. За рахунок нейротрофічної дії Церебролізин® перешкоджає процесу нейродегенерації (сприяє нейрогенезу і нейропластичності) та активує синтез нейромедіаторів, унаслідок чого відбувається природне відновлення нервової тканини.

— Результати досліджень демонструють ефективність Церебролізину® в лікуванні пацієнтів похилого віку з депресією та судинними і нейродегенеративними захворюваннями, у тому числі з деменцією. Церебролізин® поліпшує когнітивний, функціональний статус, повсякденну активність. При призначенні антидепресантів з Церебролізином® відзначається більш швидке настання і більший ступінь вираженості терапевтичного ефекту і зменшення побічних ефектів.

Список літератури

1. Депресивний розлад (депресія). <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in the primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 1992;14:237-47.
3. Gottfries CG. Late life depression. *Europ Archives of Psychiatry and Clin Neuroscience*. 2001;251 (Suppl. 2):57-61.

4. Taqui AM, Itrat A, Qidwai W, Qadri Z. Depression in the elderly: does family system play a role? A cross-sectional study. *BMC Psychiat*. 2007;7:7-57.
5. Kannel WB. Hypertension in America: A national reading. *Am J of Managed Care*. 2005;11(13):383-5.
6. Xu Q, Lin Y, Geng JL et al. The prevalence and risk factors for cognitive impairment following ischemic stroke. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008;47(12):981-984.
7. Schaffer AI, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, Swinson R, Yatham L.N. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. 2012;24(1):6-22.
8. Camus V, Kraehenbuhl H, Preisig M et al. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J Affect Disord*. 2004;81(1):1-16.
9. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-70.
10. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992;149:443-54.
11. Lovestone S, Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001. P. 201.
12. Firbank MG, Teodorczuk A, van der Filler VM et al. Relationship between progression of brain white matter changes and late life depressive symptoms: 3 years results from the LADIS study. *Br J Psychiatry*. 2012;201(1):40-5.
13. Ruether E, Husmann R, Kinzler E et al. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:253-263.
14. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(9):963-74.
15. Sneed JR, Culang-Reinlieb ME. The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Ger Psychiatry*. 2011;19(2):99-103.
16. Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA et al. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis*. 1977;26:151-62.
17. Emanuele E, Geroldi D, Minoretti P et al. Increased plasma aldosterone in patients with clinical depression. *Arch Med Res*. 2005;36(5):544-8.
18. Kuipers PM, Hamulyak K, Strik JJ. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression. *Psychiat Res*. 2002;109:207-10.
19. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. The frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36:1330-40.
20. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and post-stroke depression. Systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke*. 2004;35:794-802.
21. Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, Watanabe A, Hiramoto K, Kurisu K, Yamawaki S, Kitaoka T. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *Eur Arch Psych Clin Neurosci*. 2007;257:149-52.
22. Gainotti G, Azzoni A, Marra C. Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. *Brit J Psychiatry*. 1999;175:163-167.
23. Lieberman A. The neurologic symptoms of Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(suppl. 6):33-8.
24. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992;149:443-54.
25. Mayeux R. Depression in the patient with Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(suppl. 7):20-3.
26. Alexopoulos G. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biological Psychiatry*. 2006;60(12):1304-1305.
27. Ballmaier M, Narr K, Toga A, Elderkin-Thompson V, Thompson P, Hamilton L et al. Hippocampal morphology and distinguishing

- late-onset from early-onset elderly depression. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(2):229-237. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030506>.
28. Lee J, Potter G, Wagner H, Welsh-Bohmer K, Steffens D. Persistent mild cognitive impairment in geriatric depression. *International Psychogeriatrics*. 2006;19(01):125. <https://doi.org/10.1017/s1041610206003607>.
29. Wilson RS, Arnold SE, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Change in depressive symptoms during the prodromal phase of Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*. 2008;65(4):439. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.4.439>.
30. Roy-Byrne PP. Effortful and automatic cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry*. 1986;43(3):265. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800030083008>.
31. Steffens DC, Potter GG, Mcquoid DR, Macfall JR, Payne ME, Burke JR, Welsh-Bohmer KA. Longitudinal magnetic resonance imaging vascular changes, apolipoprotein E genotype, and development of dementia in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007;15(10):839-849. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e318048a1a0>.
32. Apostolova L, Cummings J. Psychiatric manifestations in dementia. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2007;13:165-79. <https://doi.org/10.1212/01.con.0000267240.99874.8d>.
33. Robinson RG. Mechanism of mania following stroke. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. 306-313. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511544231.02>.
34. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, Sano M. Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;16(2):168-174. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e31816029ec>.
35. Wilson RS, Arnold SE, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Change in depressive symptoms during the prodromal phase of Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*. 2008;65(4):439. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.4.439>.
36. Plosker GL, Gauthier S. Cerebrolysin. *Drugs & Aging*. 2009;26(11):893-915. <https://doi.org/10.2165/11203320-000000000-00000>.
37. Panisset M, Gauthier S, Moessler H, Windisch M. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *Journal of Neural Transmission*. 2002;109(7-8):1089-1104. <https://doi.org/10.1007/s007020200092>.
38. Akai F, Hiruma S, Sato T, Iwamoto N, Fujimoto M, Ioku M, Hashimoto S. Neurotrophic factor-like effect of FPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. *Histol Histopathol*. 1992;7(2):213-221.
39. Satou T, Itoh T, Tamai Y, Ohde H, Anderson AJ, Hashimoto S. Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks. *J Neural Transm (Vienna)*. 2000;107(11):1253-1262. doi: 10.1007/s007020070015.
40. Rockenstein E, Torrance M, Mante M, Adame A, Paulino A, Rose JB et al. Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2006;83(7):1252-1261. doi: 10.1002/jnr.20818.
41. Xing S, Zhang J, Dang C, Liu G, Zhang Y, Li J et al. Cerebrolysin reduces amyloid-beta deposits, apoptosis and autophagy in the thalamus and improves functional recovery after cortical infarction. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):104-111. doi: 10.1016/j.jns.2013.11.028.
42. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press, 2013.
43. Xiao S, Yan H, Yao P. The efficacy of Cerebrolysin in patients with vascular dementia: Results of a Chinese multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Hong Kong Journal of Psychiatry*. 1999;9(2):13-19.
44. Gilliam FG, Kanner AM, Sheline YI, eds. *Depression and brain dysfunctions*. Taylor and Francis, 2006. 298. <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.3109/9780203485668/depression-brain-dysfunction-frank-gilliam-andres-kanner-yvette-sheline>.
45. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER et al. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiat*. 2000;157(1):115-8.
46. Canli T, Cooney RE, Goldin P et al. Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major depression. *Neuroreport*. 2005;16(12):1267-70.
47. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiat*. 2002;51(4):273-9.
48. Campbell S, Marriott M, Nahmias CI, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiat*. 2004;161:598-607.
49. Sheline YI, Mittler BL, Mintun MA. The hippocampus and depression. *Eur Psychiat*. 2002;(Suppl. 3):300-5.
50. Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE et al. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiat*. 2004;161(1):99-108.
51. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiat*. 2000;48:813-29.
52. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:240-9.
53. Drevets WC. Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1121:499-527.
54. von Gunten A, Fox NC, Cipolotti L, Ron MA. A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychiat Clin Neurosci*. 2000;12:493-8.
55. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*. 1998;9:2023-8.
56. Steffens DC, Bosworth HB, Provenzale JM, MacFall JR. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depress Anxiety*. 2002;15:23-8.
57. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME et al. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. *Psychiat Res*. 2005;139:1-7.
58. Jacobsen JS, Reinhart P, Pangalos MN. Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in Alzheimer's disease. *J Am Society Experim Neuro Therapeut*. 2005;2:612-26.
59. Muresanu DF, Alvarez XA, Moessler H et al. Persistence of the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG slowing in vascular dementia patients: results of a 3-month extension study. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):179-183.
60. Muresanu DF. The influence of Cerebrolysin on cognitive performances in patients suffering from vascular dementia. *Unterach, Austria: EBEWE Pharmaceuticals Ltd*, 1999.
61. Ruther E, Ritter R. Efficacy of the peptidergicnootropic drug Cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer's type (SDAT). *Pharmacopsychiatrie*. 1994;27(1):32-40.
62. Ruether E, Husmann R, Kinzler E et al. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:253-263.
63. Wang YC, Tai PA, Poly TN et al. Increased risk of dementia in patients with antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Behav Neurol*. 2018;2018:5315098. Pub. 2018 Jul 10. doi: 10.1155/2018/5315098.
64. Cassano T, Calcagnini S, Carbone A et al. Pharmacological treatment of depression in Alzheimer's disease: A challenging task. *Front Pharmacol*. 2019;10:1067. doi: 10.3389/fphar.2019.01067.
64. Марута Н.А., Явдак І.А., Череднякова Є.С. Оцінка ефективності нейротрофічної терапії депресії. *Український вісник психоневрології*. 2016. Т. 24. Вун. 2 (№ 87).

Підготувала Тетяна Чистик ■

ІНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦІЯ

ЧМТ

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт.
Сьогодні він виграв свою першу партію.

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁵
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁶
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁷
- Покращує когнітивні функції⁸ та зменшує депресію⁷
- Високий рівень безпеки^{9, 10}



1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. https://www.xn-gsf-ma.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.ebsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 7. Muresani D.F., Heiss W.-D., Hoenberg Y., Bajbouj O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CAR) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalisch P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 9. Thome J. et al. Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69. 10. Strlicus S. et al. Safety of Cerebrolysin for Neurorecovery after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twelve Randomized-Controlled Trials. Pharmaceuticals. 2021, 14:1297.

*Німецькі рекомендації акористовує Швейцарське товариство реабілітації

Церебролізін® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотронні препарати. Код АТС M06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показання: органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). Протипоказання: підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. Побічні реакції. Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізін® відмічаються рідко (> 1/10000 - < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жору, посилене потовиділення, свербіж, можливі мажоритальні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. Фармакологічні властивості. Церебролізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я. Р.п. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дієсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебролізін®

Воз'єднує нейрони.
Надихає на життя.