

УДК 616.831-005+616.8-008.64]-092-036-085

DOI: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100200

Копчак О.О.

Київський медичний університет УАНМ, м. Київ, Україна

Депресивні розлади та цереброваскулярна патологія: патофізіологічні передумови взаємоз'язку, особливості клінічного перебігу та лікувальної тактики

Резюме. Стаття присвячена вивченню особливостей депресивних розладів (ДР) у коморбідності з цереброваскулярною патологією. Обговорюється гіпотеза існування та ймовірні діагностичні критерії судинної депресії, що виникає в пацієнтів похилого віку (пізня депресія) з цереброваскулярною патологією. Розглянуто патофізіологічні механізми взаємозв'язку між ДР та судинною патологією головного мозку, серед яких важливу роль відіграє хронічне неспецифічне системне запалення. Наведені клінічні особливості пізньої судинної депресії, а також постінсультної депресії. Описані особливості взаємозв'язку між когнітивними порушеннями (КП) та депресивними розладами в пацієнтів із цереброваскулярною патологією, а також виділені характерні риси КП при судинних ДР. Обговорюється доцільність корекції судинних чинників ризику в комплексному лікуванні ДР при цереброваскулярній патології. Обґрунтовується необхідність раннього призначення антидепресантів у пацієнтів із постінсультною депресією. Висвітлені сучасні підходи до лікування судинних ДР із застосуванням антидепресантів. З огляду на поліфункціональні властивості та особливості механізму дії обґрунтовано безпечність та доцільність застосування тразодону в лікуванні ДР, коморбідних із цереброваскулярною патологією.

Ключові слова: депресивні розлади; цереброваскулярна патологія; патофізіологічні механізми; клінічні особливості; лікування

Депресія є третьою за частотою причиною непрацездатності населення у світі [44]. Протягом останніх років все більше уваги приділяється депресії як незалежному чиннику, що значно впливає на якість життя пацієнтів [63]. На сьогодні депресія розглядається як незалежний фактор ризику розвитку нейродегенеративних, цереброваскулярних і серцево-судинних захворювань, у той же час судинні та нейродегенеративні захворювання головного мозку призводять не лише до порушення когнітивних та рухових функцій, але також до розвитку депресії [23, 33], що, на жаль, є в таких випадках недостатньо добре діагностованою [85]. У численних клінічних дослідженнях доведено, що депресивні розлади (ДР) є значним предиктором кардіоваскулярних ускладнень [62], а також поряд із такими чинниками, як когнітивні порушення, вік, чоловіча стать, присутність лакун у головному мозку,

підвищують ризик смертності від цереброваскулярної патології [11].

Депресивні розлади характеризуються наявністю таких ознак, як патологічно знижений настрій (гіпотимія) із негативною оцінкою самого себе, свого становища в навколишній дійсності і свого майбутнього, ангедонія (втрата здатності отримувати задоволення), відчуття емоційного пригнічення, коливання настрою протягом дня, тривога, розлади сну, порушення апетиту, когнітивна й рухова загальмованість. У неврологічній практиці нерідко зустрічається дистимія (невротична депресія, або депресивний невроз) — затяжна депресія, при якій соматовегетативні симптоми та особистісні розлади домінують над зниженим настроєм [7].

Діагностика легкої або субклінічної депресії може бути утруднена з огляду на те, що пацієнти часто скаржаться на запаморочення, шум у голові, знижену

працездатність, підвищену втомлюваність, порушення сну, болі різної локалізації, розлади пам'яті й уваги, активно не пред'являють скарги на зниження настрою та психоемоційні порушення [5]. У таких випадках необхідно проводити тестування пацієнта за шкалами депресії та тривоги з метою оцінки настрою, функціональної активності, способу життя [2, 5]. Найбільш інформативними та зручними в практичній діяльності є шкала депресії Гамільтона, госпітальна шкала тривоги і депресії, шкала депресії Бека [5, 7].

Останнім часом у літературі йдеться про коморбідність депресивних розладів та церебрального атеросклерозу, що виникає тому, що, з одного боку, пацієнти з депресією мають високий ризик розвитку церебральної атеросклерозу, а з іншого — хворі з церебральною хворобою на тлі церебрального атеросклерозу мають високий ризик депресії, яка погіршує перебіг цереброваскулярних захворювань і значно ускладнює терапію таких пацієнтів [53].

Існування тісних взаємозв'язків між цереброваскулярними захворюваннями та депресивними розладами призвело до появи гіпотези щодо так званої судинної депресії, що являє собою специфічний підтип пізньої депресії (депресії, що починається в похилому віці) [19]. Відповідно до даних літератури, установлені чотири можливих механізми відношень між цереброваскулярною хворобою та пізньою депресією у хворих: 1) депресія може бути наслідком цереброваскулярного захворювання; 2) депресивні розлади можуть виникати незалежно від судинного захворювання, однак наявність судинного ураження головного мозку може провокувати розвиток і впливати на перебіг ДР; 3) цереброваскулярні захворювання та депресія можуть з'являтися без очевидного зв'язку як два прояви однієї і тієї ж генетичної схильності та патобіологічних механізмів; 4) депресія може бути причиною виникнення кардіо- та цереброваскулярних захворювань [108].

Незважаючи на те, що гіпотеза судинної депресії активно обговорюється в літературі, до цього часу немає узгоджених діагностичних критеріїв судинної депресії [97]. Одні автори пропонували включити до діагностичних критеріїв судинної депресії початок депресивних розладів після 65 років та поєднання їх з порушенням виконавчих функцій [61], інші автори — вважати ключовим діагностичним критерієм судинної депресії наявність у пацієнтів депресивних розладів на тлі субкортикальної ішемії та МРТ-доказів цереброваскулярної патології [67]. Відповідно до сучасних уявлень, установлення діагнозу судинної депресії повинно базуватися на таких критеріях: наявність судинної патології в пацієнтів похилого віку з когнітивним зниженням та без нього; відсутність в анамнезі депресивних епізодів, що передували наявній цереброваскулярній хворобі; наявність цереброваскулярних чинників ризику; співіснування депресії з цереброваскулярними чинниками ризику; наявність клінічних симптомів, притаманних судинній депресії, таких як виконавча дисфункція, зниження швидкості процесів обробки

інформації; наявність нейровізуалізаційних даних, що підтверджують цереброваскулярну хворобу [114].

Згідно з даними літератури, для судинної депресії притаманні певні клінічні особливості: початок депресивних розладів у віці понад 65 років; відсутність сімейного анамнезу; відсутність життєвої енергії, суб'єктивне відчуття печалі, ангедонія, психомоторна загальмованість, порушення мотивації, зниження швидкості процесів обробки інформації та порушення зорово-просторових функцій, порушення самоініціативи; наявність в анамнезі кардіоваскулярних чинників ризику, ознак кардіоваскулярної хвороби; високий ризик когнітивного зниження з прогресуванням до рівня деменції; флюктуючий перебіг когнітивного зниження через прогресуючу появу судинних вогнищ ураження в білій речовині; резистентність до лікування (недостатньо ефективна терапевтична відповідь на антидепресивну терапію, особливо в тих випадках, коли ураження мозку пов'язане з порушенням виконавчих функцій); високий рівень смертності [30, 40, 54, 97, 105, 114, 118]. Щодо стану когнітивних функцій, у хворих із судинною депресією, крім зазначених вище, досить часто спостерігаються порушення вербальної пам'яті, процесів сприйняття та обробки інформації, уваги [113].

Відповідно до результатів досліджень останніх років, на МРТ у пацієнтів із судинною депресією виявлені втрата об'єму речовини головного мозку, мікроваскулярні вогнища ураження в головному мозку, зокрема, гіперінтенсивні вогнища в білій речовині головного мозку, субкортикальні лакуни, мікроінфаркти та мікрокрововиливи [39, 76, 97]. Структурні порушення в головному мозку також включають ураження сірої речовини білатерально в орбітофронтальних ділянках, медіальній фронтальній корі, гіпокампі, парагіпокампальній звивині, мигдалині, острівці, передній поясній звивині, стоншення кори та зменшення об'єму сочевицеподібного ядра, зниження нейрональної щільності як у дорсолатеральній, так і у вентромедіальній ділянках хвостатого ядра при відсутності змін у щільності глії та обсязі нейронів [15, 21, 80], що призводить до порушення фронтостріатолімбічних зв'язків та взаємозв'язків лімбічної системи з орбітомедіальною та префронтальною корою, що відіграють ключову роль у патофізіологічних механізмах судинної депресії [14, 25, 41, 79]. Зокрема, ураження дорсолатеральної префронтальної кори, дорсальної передньої поясної звивини тісно пов'язано з порушенням прийняття рішень, виконанням завдань, що вимагають активної уваги та пам'яті [104]. У пацієнтів із судинною депресією також страждають структури, що входять до складу так званої фронтолімбічної або афективної мережі (мигдалина, передня поясна звивина, гіпоталамус, орбітофронтальна кора), основними функціями яких є регулювання емоцій та настрою, мотиваційної поведінки [104]. Порушення функції кортикостріарних шляхів, які з'єднують фронтальні ділянки з базальними гангліями та таламусом, призводить до рухових, виконавчих та емоційно-поведінкових розладів [52]. Установлено,

що розвиток судинної депресії у хворих асоціюється з атрофією гіпокампа, одним із потенційних механізмів виникнення якої є наявність цереброваскулярної хвороби [60]. Відповідно до даних літератури, наявність на МРТ лакунарних вогнищ у пацієнтів із судинною депресією не корелює з тяжкістю депресивних розладів, у той час як наявність вогнищ ураження в білій речовині головного мозку пов'язана з погіршенням виконавчих функцій, когнітивним зниженням та інвалідизацією, відсутністю адекватної терапевтичної відповіді [70, 76, 89, 97].

У численних клінічних дослідженнях виявлено, що депресія тісно пов'язана з такими чинниками ризику цереброваскулярних захворювань, як метаболічний синдром (МС) та його складові, такі як ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія [32, 88]. При цьому депресія може бути як чинником, що сприяє розвитку МС, так і його наслідком [10, 36, 37]. У пацієнтів із депресією виявлено підвищені показники індексу маси тіла, зниження варіабельності серцевого ритму [12]. До можливих патогенетичних передумов виникнення судинної депресії належать: наявність артеріальної гіпертензії, ураження дрібних церебральних капілярів, гіперліпідемія, присутність вогнищ ураження в білій та сірій речовині головного мозку, наявність негативних подій у житті, відсутність достатньої соціальної підтримки від родини [114].

Останнім часом було висловлено припущення, що спільним фактором у генезі як депресивних розладів, так і судинного ураження головного мозку є оксидантний стрес, який виникає внаслідок гіпоперфузії [82]. Щодо патогенетичних механізмів розвитку депресії на тлі цереброваскулярної патології та дисметаболических розладів (метаболічного синдрому) в літературі розглядається декілька гіпотез: активація хронічного неспецифічного системного запалення, що супроводжується посиленою продукцією прозапальних цитокінів (TNF- α , IFN- γ , IL-1, -2, -6 тощо), у результаті чого відбувається активація індоламін-2,3-діоксигенази, що призводить до активації TRYCAT-шляху метаболізму триптофану, унаслідок чого зменшується продукція серотоніну та мелатоніну, що призводить до виникнення депресивних розладів [56, 81]. Незважаючи на докази існування взаємозв'язку між цереброваскулярною хворобою та депресією, ймовірним є також зворотний зв'язок, тобто депресія може спричиняти розвиток судинних захворювань. Зокрема, наявність негативного афекту за умови депресії пов'язана з такими гемодинамічними розладами, як підвищення артеріального тиску, підвищення периферичного опору в судинах, зниження серцевого викиду та порушення функціональної активності ендотелію судин, розвиток та прогресування атеросклеротичного процесу, ураження дрібних судин головного мозку [18, 115]. Установлено, що депресія призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі, гіперсекреції кортикотропін-рилізінг-гормона, адренкортикотропного гормона та кортизолу. Такі зміни призводять до накопичення

вісцеральної жирової тканини, що виробляє прозапальні цитокіни: IL-1, IL-6 та TNF- α [27]. На моделях тварин встановлено підвищення рівнів TNF- α та IL-6 у гіпокампі та стріатумі — ділянках головного мозку, ураження яких пов'язано з розвитком депресії [19]. Крім того, порушення балансу вегетативної нервової системи, що має місце при депресії, також може стимулювати розвиток запалення [12]. Виявлено, що прозапальні цитокіни IL-6 та TNF- α беруть участь у розвитку інсулінової резистентності, яка відіграє ключову роль у виникненні метаболічних та судинних порушень [27]. Стрес-індукована активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі також призводить до дисфункції глутаматергічної нейротрансмісії. Вищезазначені механізми можуть впливати на активність нейротрофінів у головному мозку, таких як мозковий нейротрофічний фактор та судинний фактор росту ендотелію, які в нормі стимулюють процеси нейрогенезу, сприяють виживанню нейронів в умовах ішемії та депресії [81]. Виникнення депресії за умови цереброваскулярної хвороби також пов'язане з дисфункцією серотоніну [94].

Серед депресивних розладів, коморбідних із цереброваскулярною хворобою, на окрему увагу заслуговує постінсультна депресія, яку діагностують при появі депресивних розладів у пацієнтів через певний час після перенесеного ішемічного або геморагічного інсульту. Відповідно до даних сучасного огляду літератури, що включав аналіз 40 публікацій за участю 5400 пацієнтів, частота депресивних розладів, що з'явилися в пацієнтів протягом місяця після інсульту, становила від 11 до 55 %. На появу депресії після інсульту впливали значна кількість клінічних та демографічних факторів, серед яких: вік пацієнтів (менше за 75 років), жіноча стать, наявність депресії та когнітивних порушень в анамнезі до інсульту, локалізація вогнища (ураження фронтостріарних шляхів), тяжкість неврологічного дефіциту та вираженість інвалідизації після інсульту, відсутність адекватної соціальної підтримки, генетична схильність [19, 59]. На жаль, діагностика та лікування депресивних розладів у пацієнтів похилого віку з інсультом є надзвичайно складними через невираженість симптомів депресії, перекриття симптомів інсульту та депресії, а також досить часто брак кваліфікованого персоналу [73]. Слід зазначити, що розвиток депресії у хворих, які перенесли інсульт, підвищує ризик смертності в найближчі роки та ймовірність самогубств, погіршує когнітивні функції і якість життя, знижує функціональну активність, утруднює процеси реабілітації і відновлення, поглиблює інвалідизацію [6].

Протягом останніх років зростає кількість повідомлень у літературі щодо існування в пацієнтів похилого віку тісного взаємозв'язку між депресивними розладами та розвитком когнітивних порушень (КП) [24, 31, 33, 35]. Депресія досить часто зустрічається при всіх типах деменції, однак, відповідно до даних R.C. Castilla-Puentes та співавт., депресію зареєстровано у 44,1 % хворих з судинною деменцією (СД)

та лише у 18,5 % пацієнтів із хворобою Альцгеймера [17]. У той же час судинна деменція є другою за частотою після хвороби Альцгеймера, зазвичай визначається як слабоумство, що виникає в пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі, наявність яких підтверджена даними клінічних та інструментальних методів дослідження. Крім постінсультної деменції, СД включає також мультиінфарктну деменцію та деменцію внаслідок ураження малих церебральних судин [17, 51]. Наявність пізньої депресії в пацієнтів може підвищувати ризик хвороби Альцгеймера на 65 % та судинної деменції на 150 % порівняно з пацієнтами похилого віку без депресії [71]. Слід зазначити, що депресія за умови судинної деменції кількісно та якісно відрізняється від депресії при хворобі Альцгеймера [34].

Установлено, що наявність ДР сприяє подвоєнню ризику виникнення помірних КП у пацієнтів похилого віку [38]. Судинна депресія досить часто зустрічається у пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями та у хворих зі збереженими когнітивними функціями, які мають високий ризик розвитку помірних КП [55, 84], особливо в тих пацієнтів, у мозку яких виявлено значне накопичення бета-амілоїду [13]. Саме тому депресія досить часто є попередником деменції у хворих похилого та старечого віку, оскільки встановлений діагноз ДР значно підвищує ризик прогресування КП від помірних до деменції [4, 37]. Деякі автори, спираючись на результати нейровізуалізаційного та епідеміологічного дослідження, вважають, що такий когнітивний дефіцит у пацієнтів пов'язаний із нейропатологічними змінами мікрovasкулярної природи [66]. Відповідно до даних L.D. Pellegrino та співавт., прояви депресії відрізняються у хворих із когнітивними порушеннями та без них [31]. При наявності судинних депресивних розладів у пацієнтів спостерігається порушення вербальної пам'яті, виконавчих функцій, процесів сприйняття та обробки інформації, зниження здатності до концентрації уваги й засвоєння нової інформації, уповільнення швидкості розумових процесів [5, 113]. Згідно з даними F. Panza та співавт., наявність у пацієнтів тріади «депресія — когнітивні порушення — цереброваскулярна хвороба» вказує на високий ризик розвитку в них деменції [77].

З огляду на те, що цереброваскулярні хвороби та депресія мають спільні патогенетичні механізми, досить логічним напрямком є застосування заходів, спрямованих на профілактику обох патологічних станів [30]. Згідно із сучасними уявленнями, існування певного церебрального резерву, що тісно пов'язаний із рівнем освіти пацієнтів, може дещо знижувати вплив цереброваскулярних чинників на виникнення депресивних розладів у похилому віці, сприяючи збереженню настрою в таких пацієнтів [86]. У той же час у пацієнтів похилого віку з депресією при наявності судинних чинників ризику позитивний ефект щодо зменшення вираженості або навіть запобігання виникненню симптомів депресії може спостерігатися на тлі лікування, спрямованого на корекцію цих чинників

ризик [19, 116]. Відповідно до даних систематичного огляду літератури щодо терапевтичних втручань при судинній депресії, виявлено антидепресивний ефект від застосування німодипіну, транскраніальної магнітної стимуляції, стентування каротидних артерій у хворих із судинною депресією, крім того, встановлено, що наявність вогнищ ураження в білій речовині та значної кількості судинних чинників ризику є предиктором недостатньої ефективності терапії з використанням антидепресантів [16]. Імовірно, ефективною в лікуванні пацієнтів із судинною депресією може бути комбінація вазоактивних та нейрометаболічних препаратів у поєднанні з такими групами сучасних антидепресантів, як селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС) та селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) [68]. Однак лікування пацієнтів із судинною депресією є досить часто неефективним [49]. При цьому наявність у пацієнтів похилого віку значної кількості цереброваскулярних чинників ризику пов'язана з гіршим результатом лікування щодо зменшення тяжкості депресії [91]. Отже, на додаток до адекватного лікування депресії необхідними є скринінг та оптимізація терапевтичного втручання щодо чинників ризику кардіо- та цереброваскулярних захворювань [57, 109]. При цьому слід враховувати, що деякі препарати, зокрема бета-блокатори, які широко використовуються для лікування кардіоваскулярних захворювань, можуть призводити до виникнення депресії в пацієнтів або погіршувати перебіг вже існуючих депресивних розладів [75, 112].

Згідно з сучасними уявленнями, як рівень холестерину, так і його корекція із застосуванням статинів, зважаючи на те, що останні мають на додаток до зменшення вмісту холестерину протизапальні та антиоксидантні властивості, може чинити певний вплив на ДР. Водночас дані щодо взаємозв'язку між вживанням статинів, рівнем холестерину та депресивними розладами мають суперечливий характер [9, 98, 100]. Зокрема, виявлено взаємозв'язок між надмірним вживанням в їжу насичених жирних кислот та появою у хворих пізньої депресії [74, 117]. Відповідно до даних Y. Young-Xu та співавторів, вживання статинів було пов'язано зі зменшенням ризику пізньої депресії [74]. Подібні результати отримані в пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні оперативні втручання [98]. Відповідно до даних шведського національного когортного дослідження, вживання статинів у пацієнтів віком понад 40 років було пов'язано зі зменшенням ризику розвитку депресивних розладів [101]. У метааналізі результатів рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень виявлено, що додаткове призначення статинів до терапії антидепресантами сприяло зменшенню проявів депресії в лікуванні пацієнтів із депресивними розладами [100]. Водночас у дослідженні D.C. Steffens ризик рецидиву судинних депресивних розладів був вищим у пацієнтів похилого віку, які отримували медикаменти, що знижують рівень холестерину, порівняно з хворими з пізньою судинною депресією,

які не отримували такого лікування [102]. У публікації зі шведського реєстру пацієнтів за 2005–2009 рр., які перенесли ішемічний інсульт, було порівняно хворих, яких виписано з лікарні з призначенням статинів ($n = 37\,476$), та пацієнтів, яким статини не призначалися ($n = 33\,230$). При цьому первинно встановлено, що частота виникнення депресивних розладів була нижчою в пацієнтів, які отримували статини, що, однак, не підтверджено при мультиваріантному аналізі. Отже, попри наявність протизапальних властивостей, статини не виявили будь-якого захисного ефекту щодо виникнення постінсультної депресії у хворих [9]. В іншому огляді літератури встановлено, що застосування статинів може призводити до виникнення депресивних розладів у зв'язку зі зниженням рівня холестерину, з огляду на це вони потребують обережного призначення, особливо в пацієнтів з наявними депресивними розладами та низьким рівнем холестерину [107].

Враховуючи високу частоту розвитку депресії у пацієнтів, які перенесли інсульт, раціональним вважається застосування антидепресантів, спрямованих на запобігання розвитку ДР у таких хворих. Крім того, в клінічних та експериментальних дослідженнях на тваринах виявлено, що застосування антидепресантів може покращувати функціональні наслідки після інсульту та навіть зменшувати розмір вогнища інфаркту [50, 58]. Згідно з сучасними даними метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, доведено ефективність застосування антидепресантів у терапії постінсультних депресивних розладів. При цьому раннє призначення антидепресантів у хворих із постінсультною депресією сприяло прискоренню фізичного та когнітивного одужання та збільшувало виживаність після інсульту [92].

У метааналізі плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень встановлено, що застосування антидепресантів виявилось ефективним у лікуванні пацієнтів із пізньою депресією, старших за 50 років, однак недостатньо ефективним у терапії депресивних розладів у хворих, старших за 65 років [49]. У літературі низька ефективність антидепресантів у лікуванні пацієнтів із судинною депресією пов'язана зі зменшенням об'єму гіпокампа, зниженням обсягу та порушенням інтегративної цілісності білої та сірої речовини головного мозку, а також виявленими на функціональній МРТ змінами функціональної активності в префронтальній корі, лімбічній системі [43, 76, 96]. У той же час, згідно з результатами інших досліджень, використання ІЗЗС при депресії, що виникає в пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями, асоціюється з розвитком побічних ефектів, таких як виникнення кровотеч, аритмії та довготривалим ризиком несприятливого прогнозу [65, 95].

З огляду на дані літератури щодо наявності тісного взаємозв'язку між КП та депресивними розладами [31, 35] залишається дискусійним питання щодо комбінованої ефективності антидепресивної терапії відносно ДР та когнітивного дефіциту. Здебільшого лікування депресії сприяє покращенню когнітивних функцій у тих

пацієнтів, у яких причиною розвитку когнітивних порушень є саме депресія [72, 78]. Згідно з даними літератури, що ґрунтуються на аналізі Кокранівської бази даних із 2005 по 2010 рік, застосування СІЗЗС сприяє короткочасному покращенню стану когнітивних функцій у хворих із судинними КП [72]. Відповідно до сучасних даних літератури, застосування ІЗЗС може покращувати стан когнітивних функцій у пацієнтів із судинною деменцією, що, ймовірно, пов'язано зі збільшенням експресії мозкового нейротрофічного фактора в гіпокампі [46].

Водночас в інших дослідженнях показана незначна ефективність селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну в титрованих дозах щодо стану когнітивних функцій у пацієнтів із деменцією при наявності депресії [85]. Відповідно до даних М.Е. Culang та співавт., у пацієнтів віком понад 75 років із депресією, які не відповідали на терапію циталопрамом, виявлено погіршення когнітивних функцій (швидкості психомоторних реакцій), у той час як у респондерів на терапію циталопрамом виявлено незначне покращення візуально-просторових функцій порівняно з групою нонреспондерів та плацебо [22]. У той же час у дослідженні R. Keers та співавт. у пацієнтів із депресією та когнітивним зниженням на тлі терапії есциталопрамом спостерігалось поглиблення когнітивного дефіциту [103]. Враховуючи результати метааналізу досліджень, що оцінювали ефективність СІЗЗС та СІЗЗСН щодо зменшення вираженості КП та депресивних розладів у пацієнтів із деменцією альцгеймерівського типу, не виявлено вірогідного ефекту цих засобів щодо зменшення вираженості депресії та деменції [47]. Згідно з даними сучасного лонгітудинального рандомізованого дослідження, у якому оцінювалася ефективність антидепресивної терапії з використанням трьох різних антидепресантів (есциталопрам, сертралін та венлафаксин) щодо стану когнітивних функцій у пацієнтів із КП та депресією, жоден використаний антидепресант не був ефективним для корекції когнітивного зниження в таких пацієнтів [45].

Основні сучасні підходи в лікуванні депресії включають: проведення освітніх програм, фармакотерапію та психотерапію [64, 87]. Освітня програма повинна бути обов'язковою в лікуванні депресії, вона являє собою інформування пацієнта про причини захворювання, його клінічні прояви, методи лікування, механізми дії лікарських препаратів, прогноз захворювання і дієві заходи, спрямовані на запобігання рецидивам депресії. У ряді випадків при малій депресії можливе застосування психотерапії у вигляді монотерапії. При великій депресії призначення фармакотерапії показане усім пацієнтам, а її поєднання з психотерапією підвищує ефективність проведеного лікування [87]. Фармакотерапія депресії заснована на застосуванні антидепресантів, призначення яких може бути обмежене через наявність протипоказань. Зокрема, трициклічні антидепресанти протипоказані при наявності серцево-судинних захворювань (ішемічна хвороба серця, аритмія, блокада, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність),

епілепсії, внутрішньоочної гіпертензії, при зниженні моторної функції шлунково-кишкового тракту, затримці сечі, гіперплазії передміхурової залози [7]. Ряд препаратів із групи СІЗЗС також протипоказаний при гіперплазії передміхурової залози, глаукомі й епілепсії. Небажане призначення антидепресантів при порушенні функції печінки і нирок. Терапія антидепресантами нерідко супроводжується розвитком побічних ефектів, які знижують якість життя і прихильність пацієнтів до лікування [7, 69].

Беручи до уваги, що судинні депресивні розлади виникають у пацієнтів похилого віку, які в анамнезі мають значну кількість кардіо- та цереброваскулярних чинників ризику, супутню серцево-судинну патологію, при виборі антидепресантів велика увага приділяється застосуванню препаратів, що добре себе зарекомендували як безпечні та ефективні. Крім того, у лікуванні депресивних розладів, що виникають на тлі цереброваскулярних захворювань, дуже важливою є нормалізація сну, оскільки при порушеннях сну, характерних для депресії (зниженні його якості та/або тривалості) спостерігається погіршення перебігу артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та цукрового діабету. Пацієнти з артеріальною гіпертензією й депресією гірше відповідають на антигіпертензивну терапію, ніж пацієнти з артеріальною гіпертензією без депресії. Однак під час нормального сну в людини відзначається зниження показників артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і рівня глікемії [4]. З огляду на вищезазначене на особливу увагу заслуговують антидепресанти, що мають розширений спектр клініко-фармакологічних ефектів та високий рівень безпеки [1, 26], яскравим представником таких препаратів є тразодон (Триттіко), унікальність якого полягає в його дозозалежних клінічних ефектах. У малих дозах (50–150 мг/добу) цей препарат чинить поєднану снодійну та анксиолітичну дію, у великих дозах (150–450 мг/добу) тразодон проявляє себе як ефективний антидепресант. Тразодон є інгібітором транспорту серотоніну й антагоністом 5-НТ2А- та 5-НТ2С-рецепторів, він також є антагоністом Н1-гістамінових та α 1-адренергічних рецепторів [99]. У малих дозах тразодон блокує тільки 5-НТ2а-серотонінові рецептори, а також (меншою мірою) α 1-адренорецептори і гістамінові Н1-рецептори [28]. Саме через даний поєднаний механізм дії реалізуються гіпнотичний та анксиолітичний ефекти тразодону. Відомо, що 5-НТ2-рецептори концентруються в кортико-лімбічних структурах, що долучаються до регуляції психоемоційних і когнітивних функцій, при цьому їх щільність суттєво зростає у пацієнтів із ДР, особливо в поєднанні з тривогою [42]. Більшість антидепресантів (трициклічні, інгібітори моноаміноксидази, ряд селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну) блокують не лише 5-НТ2с-рецептори, але й інший підтип серотонінових рецепторів — 5-НТ1а, через який реалізуються фізіологічні ефекти серотоніну, із чим і пов'язана значна кількість побічних ефектів вищезазначених антидепресантів, у тому числі розвиток

сексуальної дисфункції, шлунково-кишкових ускладнень, серотонінового синдрому та порушення сну. Зокрема, відповідно до даних сучасних досліджень, на тлі лікування тразодоном спостерігалися найменші прояви сексуальної дисфункції порівняно з представниками СІЗЗС (сертраліном та флуоксетином) [8]. На відміну від інших антидепресантів цей препарат не змінює структуру сну, а отже, чинить максимально фізіологічну дію [99, 119]. Антидепресивний ефект тразодону пов'язаний також з активацією вивільнення норадреналіну та дофаміну в корі головного мозку внаслідок усунення гальмівного впливу на ці процеси, що реалізуються через 5-НТ2а- і 5-НТ2с-рецептори [93]. У численних клінічних дослідженнях показана порівнянна з іншими антидепресантами висока ефективність тразодону у лікуванні ДР [20, 48, 83]. Установлена ефективність тразодону в терапії пацієнтів похилого віку з деменцією, асоційованою з розладами сну [110]. При дослідженні комбінованої ефективності антидепресивної терапії (із використанням тразодону) відносно ДР та когнітивного дефіциту нами виявлено ефективність тривалого (протягом 2 місяців) застосування тразодону в пацієнтів із судинними депресивними розладами та когнітивними порушеннями. Зокрема, лікування із використанням тразодону виявилось ефективним щодо вірогідного зменшення вираженості ДР у всіх обстежених хворих із хронічною ішемією мозку та КП. Крім того, на фоні тривалого (2 місяці) прийому тразодону мало місце вірогідне зростання загального бала за MMSE в пацієнтів із помірними та легкими КП та показників оперативної семантичної пам'яті, негайної і відстроченої асоціативної пам'яті та покращення ефективності процесів обробки інформації у хворих із легкими КП [3].

Зважаючи на сучасні дані літератури щодо проти-запальних та нейропротекторних властивостей тразодону [29, 111], а також на доведену роль хронічного системного неспецифічного запалення в патогенезі судинних депресивних розладів [56, 81], тразодон заслуговує на особливу увагу як засіб лікування таких пацієнтів. Зокрема, відповідно до результатів досліджень останніх років, в експериментальних умовах на астроцитах людини виявлено здатність тразодону позитивно впливати на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи: він збільшує експресію нейротрофічних факторів та вивільнення лактату (енергетичного субстрату для адекватного функціонування нейронів) як у нормальних умовах, так і в умовах запалення [29]. Більше того, в умовах запалення тразодон продемонстрував протизапальні та потенційні нейропротекторні властивості шляхом гальмування індукованої запаленням продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та інтерферону гамма), перешкоджання зменшенню продукції нейротрофічних факторів, зниженню клітинної проліферації та продукції лактату, при цьому значно зменшував прояви нейротоксичності [29, 111].

Отже, поліфункціональні властивості та особливості механізму дії тразодону розширюють можливість його використання з метою корекції цілої низки

проявів, що пов'язані із депресією, та дозволяють уникнути таких поширених побічних ефектів довгострокового лікування СІЗЗС, як безсоння та сексуальні розлади. Комбіноване застосування тразодону в поєднанні з антидепресантами із групи СІЗЗС показало задовільний результат як щодо пригнічення побічних ефектів СІЗЗС, викликаних блокадою 5HT₂-рецепторів, так і посилення антидепресивного ефекту [90].

Незважаючи на значну кількість проведених досліджень, концепція судинної депресії дотепер не прийнята, оскільки формально немає узгоджених визначень та діагностичних критеріїв, недостатньо зрозумілими є патогенетичні механізми її виникнення, немає чітких затверджених терапевтичних підходів. На сьогодні встановлено, що депресія в пацієнтів похилого віку є гетерогенною хворобою з високою резистентністю до лікування, що пов'язана зі значною кількістю нейробіологічних чинників, до яких належать цереброваскулярні захворювання, нейродегенерація, запалення та інші, кожен із яких та всі разом впливають на перебіг захворювання та його прогноз [67, 106]. Отже, актуальним залишається проведення довгострокових клініко-патоморфологічних досліджень з використанням даних функціональної МРТ, позитронної емісійної томографії для подальшого уточнення патологічних передумов виникнення судинної депресії та розробки нових заходів щодо ефективної профілактики та лікування.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Бурчинский С.Г. Тразодон и его возможности в лечении депрессивных расстройств (Обзор литературы) / С.Г. Бурчинский // Украинський вісник психоневрології. — 2011. — Т. 19, № 4(69). — С. 57-60.
2. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях / Т.Г. Вознесенская // Неврол. нейропсихиатр. и психосом. — 2009. — 2. — С. 9-13.
3. Копчак О.О. Эффективность тразодону (Триттико) у лікуванні пацієнтів з депресивними розладами та когнітивними порушеннями на фоні дисциркуляторної енцефалопатії / О.О. Копчак // Міжнародний неврологічний журнал. — 2016. — № 1. — С. 35-41.
4. Парфенов В.А. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии / В.А. Парфенов, В.А. Головачева // Медицинский совет. — 2015. — № 5. — С. 51-57.
5. Парфенов В.А. Когнитивные расстройства / В.А. Парфенов, В.В. Захаров, И.С. Преображенская. — М.: ООО «Группа Ремедиум», 2014. — 192 с.
6. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2012. — № 4. — С. 84-88.
7. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике / А.Б. Смулевич. — М.: Берег, 2000. — 160 с.
8. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trial / H. Khazaie, L. Resaie, N.R. Payam, F. Najafi // General Hospital Psychiatry. — 2015. — 37. — 40-45.
9. Asplund K. Inflammation, poststroke depression and statins / K. Asplund, M. Eriksson // Int. J. Stroke. — 2011. — 6. — P. 567-8.
10. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome in Japanese community-dwelling older people: a cross-sectional analysis from the baseline results of the Fujiwara-kyo prospective cohort study / M. Morikawa, N. Okamoto, K. Kiuichi [et al.] // Int. J. Geriatr. Psychiatry. — 2013. — 28(12). — P. 1251-9.
11. Association of Depressed Mood and Mortality in Older Adults With and Without Cognitive Impairment in a Prospective Naturalistic Study / H. Lavretsky, L. Zheng, M.W. Weiner [et al.] // Am. J. Psychiatry. — 2010. — Vol. 167(5). — P. 589-597.
12. Autonomic nervous system, inflammation and preclinical carotid atherosclerosis in depressed subjects with coronary risk factors / C. Pizzi, L. Manzoli, S. Mancini [et al.] // Atherosclerosis. — 2010. — 212. — P. 292-8.
13. Betaamyloid deposition and cognitive function in patients with major depressive disorder with different subtypes of mild cognitive impairment: (18)F-florbetapir (AV-45/Amyvid) PET study / K.Y. Wu, C.Y. Liu, C.S. Chen [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2016. — 43. — P. 1067-76.
14. Brain grey matter volume alterations in late-life depression / M. Du, J. Liu, Z. Chen [et al.] // J. Psychiatry Neurosci. — 2014. — 39. — P. 397-406.
15. Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity / Canu E., Kostic M., Agosta F. [et al.] // J. Neurol. — 2015. — 262. — P. 1255-65.
16. Brunoni A.R. Therapeutic interventions for vascular depression: a systematic review / A.R. Brunoni, I.M. Bensenor, T.C. Alves // Rev. Bras. Psiquiatr. — 2011. — 33. — P. 400-9.
17. Castilla-Puentes R.C. Subtypes of depression among patients with Alzheimer's disease and other dementias / R.C. Castilla-Puentes, M.E. Habeych // Alzheimers Dement. — 2010. — 6. — P. 63-9.
18. Cerebrovascular damage in late-life depression is associated with structural and functional abnormalities of subcutaneous small arteries / A.S. Greenstein, R. Paranthaman, A. Burns [et al.] // Hypertension. — 2010. — 56. — P. 734-40.
19. Cerebrovascular diseases and depression: epidemiology, mechanisms and treatment / F. Gothe, D. Enache, L.O. Wahlund [et al.] // Panminerva Med. — 2012. — 54. — P. 161-70.
20. Češková E. Trazodone modified-release (trazodone AC) in the treatment of moderate to severe depression / E. Češková // Psychiatrie. — 2012. — Vol. 16. — P. 138-44.
21. Changes in brain connectivity related to the treatment of depression measured through fMRI: a systematic review / E. Gudayol-Ferre, M. Pero-Cebollero, A.A. Gonzalez-Garrido, J. Guardia-Olmos // Front. Hum. Neurosci. — 2015. — 9. — P. 582.
22. Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression / M.E. Culang, J.R. Sneed, J.G. Keilp [et al.] // Am. J. Geriatr. Psychiatry. — 2009. — Vol. 17(10). — P. 881-8.
23. Cognitive function and risk for depression in old age: A meta-analysis of published literature / C.Q. Huang, Z.R. Wang, Y.H. Li [et al.] // Int. Psychogeriatr. — 2010. — № 12. — P. 1-10.
24. Cognitive impairment with and without depression history: an analysis of white matter microstructure / S.L. Duffy, M. Paradise,

- I.B. Hickie [et al.] // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2013. — Vol. 38(1). — P. 130.
25. Comparison of brain structural variables, neuropsychological factors, and treatment outcome in early-onset versus late-onset late-life depression / B.M. Disabato, C. Morris, J. Hranilovich [et al.] // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2014. — 22. — P. 1039-46.
26. Connolly K.R. Emerging drugs for major depressive disorder / K.R. Connolly, M.E. Thase // *Expert. Opin. Emerging. Drugs.* — 2012. — Vol. 17(1). — P. 105-126.
27. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older persons / M.G. Dik, C. Jonker, H.C. Comijs [et al.] // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 2655-2660.
28. Cusack B. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds / B. Cusack, A. Nelson, E. Richelson // *Neuropharmacology.* — 1994. — Vol. 114. — P. 559-564.
29. Daniele S. Trazodone regulates neurotrophic/growth factors, mitogen-activated protein kinases and lactate release in human primary astrocytes / S. Daniele, E. Zappelli, C. Martini // *Journal of Neuroinflammation.* — 2015. — 12. — P. 225.
30. Depression and Cerebrovascular Disease: Could Vortioxetine Represent a Valid Treatment Option? / M.G. Carta, A.N. Pala, G. Finco [et al.] // *Clinical. Practice & Epidemiology in Mental Health.* — 2015. — 11. — P. 144-149.
31. Depression in cognitive impairment / L.D. Pellegrino, M.E. Peters, C.G. Lyketsos, C.M. Marano // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2013. — Vol. 15(9). — P. 384.
32. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies / L. Meng, D. Chen, Y. Yang, Y. Zheng, R. Hui // *J. Hypertens.* — 2012. — 30. — P. 842-51.
33. Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life / Y. Winter, A. Korchounov, T.V. Zhukova, N.E. Bertschi // *J. Neurosci Rural. Pract.* — 2011. — 2(1). — P. 27-32.
34. Depression in vascular dementia is quantitatively and qualitatively different from depression in Alzheimer's disease / J.H. Park, S.B. Lee, T.J. Lee [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2007. — 23. — P. 67-73.
35. Depressive Symptoms and Incidence of Mild Cognitive Impairment and Probable Dementia in Elderly Women: The Women's Health Initiative Memory Study / J.S. Goveas, M.A. Espeland, N.F. Woods [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2011. — Vol. 59. — P. 57-66.
36. Depressive symptoms in older people with metabolic syndrome: is there a relationship with inflammation? / G. Viscogliosi, P. Andreozzi, I.M. Chiriac [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 28(3). — P.242-7.
37. Depressive symptoms predict incident cognitive impairment in cognitive healthy older women / B. Paul, P.B. Rosenberg, M.M. Mielke [et al.] // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 18(3). — P. 204-211.
38. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: Findings from the cardiovascular health study / D.E. Barnes, G.S. Alexopoulos, O.L. Lopez [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 63. — P. 273-279.
39. Differential impact of lacunes and microvascular lesions on poststroke depression / M. Santos, G. Gold, E. Kovari [et al.] // *Stroke.* — 2009. — 40. — P. 3557-62.
40. Disabato B.M. Biological basis of late life depression / B.M. Disabato, Y.I. Sheline // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2012. — 14. — P. 273-9.
41. Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in individuals with later-life depression / K. Harada, K. Matsuo, M. Nakashima [et al.] // *J. Affect. Disord.* — 2016. — 204. — P. 112-9.
42. Dissociable hormonal, cognitive and mood responses to neuroendocrine challenge: evidence for receptor-specific serotonergic dysregulation in depressed mood / W.J. Riedel, T. Klaassen, E. Griez [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* — 2002. — Vol. 26. — P. 358-367.
43. Duric V. Depression and treatment response: dynamic interplay of signaling pathways and altered neural processes / V. Duric, R.S. Duman // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2013. — 70(1). — P. 39-53.
44. Egede L.E. Major depression in individuals with chronic medical disorder: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability / L.E. Egede // *General Hospital Psychiatry?* — 2007. — 29. — P. 409-416.
45. Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study / C. Shilyansky, L.M. Williams, A. Gyurak [et al.] // *Lancet Psychiatry.* — 2016. — 3(5). — P. 425-35.
46. Effects of fluoxetine on brain-derived neurotrophic factor serum concentration and cognition in patients with vascular dementia / X. Liu, J. Zhang, D. Sun [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* — 2014. — 9. — P. 411.
47. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's disease with comorbid depression: a meta-analysis of depression and cognitive outcomes / A.A. Sepehry, P.E. Lee, G.Y. Hsiung [et al.] // *Drugs Aging.* — 2012. — Vol. 29(10). — P. 793-806.
48. Efficacy and safety of prolonged-release Trazodone in Major depressive disorder: a multicenter, randomized double-blind, flexible-dose trial / L. Zhang, W.-W. Xie, L. Li [et al.] // *Pharmacology.* — 2014. — 94. — P. 199-206.
49. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials / E. Tedeschini, Y. Levkovitz, N. Iovieno [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* — 2011. — 72(12). — P. 1660-8.
50. Efficacy of antidepressants in animal models of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / S.K. McCann, C. Irvine, G.E. Mead [et al.] // *Stroke.* — 2014. — 45(10). — P. 3055-63.
51. Enache D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment / D. Enache, B. Winblad, D. Aarsland // *Curr. Opin. Psychiatry.* — 2011. — 24. — P. 461-72.
52. Executive control function, brain activation and white matter hyperintensities in older adults / V.K. Venkatraman, H. Aizenstein, J. Guralnik [et al.] // *Neuroimage.* — 2010. — 49. — P. 3436-42.
53. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R.J. Adams, T.M. Brown [et al.] // *Circulation.* — 2010. — 121(7). — P. 948-54.
54. Exploring the pattern and neural correlates of neuropsychological impairment in late-life depression / C.E. Sexton, L. McDermott, U.G. Kalu [et al.] // *Psychol. Med.* — 2012. — 42. — P. 1195-202.
55. Factors related to prevalence, persistence, and incidence of depressive symptoms in mild cognitive impairment: vascular depression construct / S. Kim, S.Y. Woo, H.S. Kang [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2015. — 31. — P. 818-26.
56. Farooqui T. Metabolic syndrome and neurological disorders / T. Farooqui, A.A. Farooqui. — Willey Blackwell, 2013. — 553 p.

57. Fiedorowicz J.G. Depression and cardiovascular disease: an update on how course of illness may influence risk / J.G. Fiedorowicz // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2014. — 16. — P. 492.
58. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial / F. Chollet, J. Tardy, J.F. Albuher [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2011. — 10. — P. 123-30.
59. Focal or generalized vascular brain damage and vulnerability to depression after stroke: a 1-year prospective follow-up study / I. Aben, J. Lodder, A. Honig [et al.] // *Int. Psychogeriatr.* — 2006. — 18. — P. 19-35.
60. Fotuhi M. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing / M. Fotuhi, D. Do, C. Jack // *Nat. Rev. Neurol.* — 2012. — 8. — P. 189-202.
61. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study / G.S. Alexopoulos, D.N. Kiosses, S.J. Choi [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* — 2002. — 159. — P. 1929-32.
62. Generalized anxiety disorder, major depressive disorder and their comorbidity as predictors of all-cause and cardiovascular mortality: the Vietnam experience study / A.C. Phillips, G.D. Batty, C.R. Gale [et al.] // *Psychosom. Med.* — 2009. — Vol. 71. — P. 395-403.
63. Health-related quality of life in patients with subarachnoid haemorrhage / B. Meyer, F. Ringel, Y. Winter [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2010. — Vol. 30. — P. 423-31.
64. Institute for Clinical Systems Improvement / J. Mitchell, M. Trangle, B. Degnan [et al.] // *Adult. Depression in Primary Care.* — 2013. — 131 p.
65. Kimura A. Acute massive gastrointestinal bleeding in the elderly / A. Kimura, T. Iwamoto // *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* — 2009. — 46(3). — P. 250-8.
66. Köhler S. Cognitive deficits in late-life depression / S. Köhler, F.R. Verhey // *Tijdschr. Psychiatr.* — 2011. — Vol. 53(9). — P. 601-7.
67. Krishnan V. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression / V. Krishnan, E.J. Nestler // *Am. J. Psychiatry.* — 2010. — 167. — P. 1305-20.
68. Kruglov L.S., Meshandin I.A. The optimization of therapy of old age patients with co-morbidity of depression and vascular psychorganic disorders / L.S. Kruglov, I.A. Meshandin // *Psychiatry Psychopharmacother.* — 2012. — 14. — P. 50-6.
69. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors / C. Nascia, D. Xenos, Y. Barone [et al.] // *PNAS.* — 2013. — 110(12). — P. 4804-4809.
70. Lacunar infarcts in deep white matter are associated with higher and more fluctuating depressive symptoms during three years follow-up / A.M. Grool, L. Gerritsen, N.P. Zuihthoff [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2013. — 73. — P. 169-76.
71. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies / B.S. Diniz, M.A. Butters, S.M. Albert [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* — 2013. — 202. — P. 329-35.
72. Levine D.A. Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implications / D.A. Levine, K.M. Langa // *Neurotherapeutics.* — 2011. — 8. — P. 361-373.
73. Lökk J. Management of depression in elderly stroke patients / J. Lökk, A. Delbari // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2010. — 6. — P. 539-49.
74. Long-term statin use and psychological well-being / Y. Young-Xu, K.A. Chan, J.K. Liao [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — 20(42). — P. 690-7.
75. Luijendijk H.J. The incentive to publish negative studies: how beta-blockers and depression got stuck in the publication cycle / H.J. Luijendijk, X. Koolman // *J. Clin. Epidemiol.* — 2012. — 65. — P. 488-92.
76. Magnetic resonance imaging predictors of treatment response in late-life depression / H.J. Aizenstein, A. Khalaf, S.E. Walker, C. Andreescu // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* — 2014. — 27. — P. 24-32.
77. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and dementia / F. Panza, V. Frisardi, D. Seripa [et al.] // *Curr. Alzheimer. Res.* — 2011. — 8(5). — P. 492-509.
78. Middleton L. Promising strategies for the prevention of dementia / L. Middleton, K. Yaffe // *Arch. Neurol.* — 2009. — Vol. 66(10). — P. 1210-1215.
79. Mild cognitive impairment subtypes in older people with depressive symptoms: relationship with clinical variables and hippocampal change / H.K. Jayaweera, I.B. Hickie [et al.] // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* — 2015. — 28. — P. 174-83.
80. Morphometric analysis of neuronal and glial cell pathology in the caudate nucleus in late-life depression / A. Khundakar, C. Morris, A. Oakley, A.J. Thomas // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2011. — 19(2). — P. 132-41.
81. Neuroprotective effect of bone marrow stromal cell combination with atorvastatin in rat model of spinal cord injury / F. Li, D. Fei, L. Sun [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2014. — 7(12). — P. 4967-74.
82. Oxidative stress and post-stroke depression: possible therapeutic role of polyphenols? / S.F. Nabavi, O.M. Dean, A. Turner [et al.] // *Curr. Med. Chem.* — 2015. — 22(3). — P. 343-51.
83. Papakostas G.I. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5-HT)₂-receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder / G.L. Papakostas, M. Fava // *Eur. Psychiatr.* — 2007. — Vol. 22. — P. 444-447.
84. Papakostas G.I. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implication for clinical practice / G.I. Papakostas // *J. Clin. Psychiatry.* — 2014. — 75(1). — P. 8-14.
85. Pattanayak R.D. Depression in dementia patients: issues and challenges for a physician / R.D. Pattanayak, R. Sagar // *J. Assoc. Physicians India.* — 2011. — Vol. 59. — P. 650-2.
86. Paulson D. Does brain reserve protect older women from vascular depression? / D. Paulson, M.E. Bowen, P.A. Lichtenberg // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* — 2014. — 69. — P. 157-67.
87. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder / A.J. Gelenberg, M.P. Freeman, J.C. Markowitz [et al.] — Third edition. — 2010. — 251 p.
88. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups / M. de Weerd, J.P. Greving, B. Hedblad [et al.] // *Stroke.* — 2014. — 45(8). — P. 2366-71.
89. Prins N.D. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update / N.D. Prins, P. Scheltens // *Nat. Rev. Neurol.* — 2015. — 11. — P. 157-65.
90. Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder / A. Fagiolini, A. Comandini, M.C. Dell'Osso, S. Kasper // *CNS Drugs.* — 2012. — 26(12). — 1033-1049.

91. Relationship between cerebrovascular risk, cognition, and treatment outcome in late-life psychotic depression / K.S. Bingham, E.M. Whyte, B.S. Meyers [et al.] // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2015. — 23. — P. 1270-5.
92. Robinson R.G. Post-Stroke Depression: A Review / R.G. Robinson, E.J. Ricardo // *The American Journal of Psychiatry.* — 2016. — 173(3). — P. 221-231.
93. Role of 5-HT_{2c}-receptors in the control of central dopamine function / V. Di Matteo, A. Deblasi, C. Di Grulio [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2001. — Vol. 22. — P. 229-232.
94. Serotonergic and BDNF genes and risk of depression after stroke / J.M. Kim, R. Stewart, K.Y. Bae [et al.] // *J. Affect. Disord.* — 2012. — 136. — P. 833-40.
95. Serotonin reuptake inhibitor use, depression, and long-term outcomes after an acute coronary syndrome: a prospective cohort study / N. Rieckmann, I.M. Kronish, P.A. Shapiro [et al.] // *JAMA Intern. Med.* — 2013. — 173(12). — P. 1150-1.
96. Sheline Y.I. Treatment course with antidepressant therapy in late-life depression / Y.I. Sheline, B.M. Disabato, J. Hranilovich // *Am. J. Psychiatry.* — 2012. — 169(11). — P. 1185-93.
97. Sneed J.R. The vascular depression hypothesis: An update / J.R. Sneed, M.E. Culang-Reinlieb // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2011. — 19(2). — P. 99-103.
98. Stafford L. The use of statins after a cardiac intervention is associated with reduced risk of subsequent depression: proof of concept for the inflammatory and oxidative hypotheses of depression? / L. Stafford, M. Berk // *J. Clin. Psychiatry.* — 2011. — 72. — P. 1229-35.
99. Stahl S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug / S.M. Stahl // *CNS Spectr.* — 2009. — Vol. 14. — P. 536-46.
100. Statins for the treatment of depression: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials / E. Salagre, B.S. Fernandes, S. Dodd [et al.] // *J. Affect. Disord.* — 2016. — 200. — P. 235-4.
101. Statin use and risk of depression: a Swedish national cohort study / C. Redlich, M. Berk, L.J. Williams [et al.] // *BMC Psychiatry.* — 2014. — 14. — P. 348.
102. Steffens D.C. Cholesterol-lowering medication and relapse of depression / D.C. Steffens, D.R. McQuoid, K.R. Krishnan // *Psychopharmacol. Bull.* — 2003. — 37. — P. 92-8.
103. Stressful life events, cognitive symptoms of depression and response to antidepressants in GENDEP / R. Keers, R. Uher, B. Gupta [et al.] // *J. Affect. Disord.* 2010. — Vol. 127(1-3). — P. 337-42.
104. Tadayonnejad R. Brain network dysfunction in late-life depression: a literature review / R. Tadayonnejad, O. Ajilore // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* — 2014. — 27. — P. 5-12.
105. Taylor W.D. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression / W.D. Taylor, H.J. Aizenstein, G.S. Alexopoulos // *Mol. Psychiatry.* — 2013. — 18. — 963-74
106. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features / S.L. Naismith, L.M. Norrie, L. Mowszowski, I.B. Hickie // *Prog. Neurobiol.* — 2012. — 98. — P. 99-143.
107. The relationship between statins and depression: a review of the literature / H. You, W. Lu, S. Zhao et al. // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2013. — 14(11). — P. 1467-76.
108. Thomas A.J. Depression and vascular disease: what is the relationship? / A.J. Thomas, R.N. Kalaria, J.T. O'Brien // *J. Affect. Disord.* — 2004. — 79. — P. 81-95.
109. Thomas A. Management of late-life depression: a major leap-forward / A. Thomas, J.T. O'Brien // *Lancet.* — 2015. — 386. — P. 2374-5.
110. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study / E.F. Camargos, M.B. Pandolfi, M.P. Dias Freitas [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2011. — 69(1). — P. 44-49.
111. Trazodone treatment protects neuronal-like cells from inflammatory insult by inhibiting NF- κ B, p38 and / S. Daniele, E. Da Pozzo, E. Zappelli, C. Martini // *JNK Cellular Signalling.* — 2015. — 27(8). — P. 1609-162.
112. Van Melle J.P. Beta-blocker use and the development of depression / J.P. van Melle, P. de Jonge // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — 103. — P. 1331-2.
113. Vascular cognitive disorders and depression after first-ever stroke: the fogarty-Mexico stroke cohort / A. Arauz, Y. Rodriguez-Agudelo, A.L. Sosa [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2014. — 38(4). — P. 284-9.
114. Vascular depression consensus report — a critical update / H.J. Aizenstein, A. Baskys, M. Boldrini [et al.] // *BMC Medicine.* — 2016. — 14. — P. 161.
115. Vascular function in older adults with depressive disorder / R. Paranthaman, A.S. Greenstein, A.S. Burns [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2010. — 15. — 68. — P. 133-9.
116. Vascular lesions and functional limitations among older adults: does depression make a difference? / C.F. Hybels, C.F. Pieper, L.R. Landerman [et al.] // *Int. Psychogeriatr.* — 2014. — 26(9). — P. 1501-9.
117. Vascular nutritional correlates of late-life depression / M.E. Payne, C.F. Hybels, C.W. Bales, D.C. Steffens // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2006. — 14. — P. 787-95.
118. Vu N.Q. Depression in the elderly: brain correlates, neuropsychological findings, and role of vascular lesion load / N.Q. Vu, H.J. Aizenstein // *Curr. Opin. Neurol.* — 2013. — 26. — P. 656-61.
119. Wichniak A. The effects of antidepressants on sleep in depressed patients with particular reference to trazodone in comparison to agomelatine, doxepin, mianserine and mirtazapine / A. Wichniak, A. Wierzbicka // *Pol. Merk. Lek.* — 2011. — XXX, 1810. — P. 5-10.

Отримано 02.03.2017 ■

Копчак О.О.

Киевский медицинский университет УАНМ, г. Киев, Украина

Депрессивные расстройства и цереброваскулярная патология: патофизиологические предпосылки взаимосвязи, особенности клинического течения и лечебной тактики

Резюме. Статья посвящена изучению особенностей депрессивных расстройств (ДР) в коморбидности с цереброваскулярной патологией. Обсуждается гипотеза существо-

вания и вероятные диагностические критерии сосудистой депрессии, которая возникает у пациентов пожилого возраста (поздняя депрессия) с цереброваскулярной патологией.

Рассмотрены патофизиологические механизмы взаимосвязи между ДР и сосудистой патологией головного мозга, среди которых важную роль играет хроническое неспецифическое системное воспаление. Приведены клинические особенности поздней сосудистой депрессии, а также постинсультной депрессии. Описаны особенности взаимосвязи между когнитивными нарушениями (КН) и депрессивными расстройствами у пациентов с цереброваскулярной патологией, а также выделены характерные черты КН при сосудистых ДР. Обсуждается целесообразность коррекции сосудистых факторов риска в комплексном лечении ДР при цереброваску-

лярной патологии. Обосновывается необходимость раннего назначения антидепрессантов у пациентов с постинсультной депрессией. Освещены современные подходы к лечению сосудистых ДР с применением антидепрессантов. С учетом полифункциональных свойств и особенностей механизма действия обоснована безопасность и целесообразность применения trazodone для лечения ДР, коморбидных с цереброваскулярной патологией.

Ключевые слова: депрессивные расстройства; цереброваскулярная патология; патофизиологические механизмы; клинические особенности; лечение

О.О. Копчак

Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv, Ukraine

Depressive disorders and cerebrovascular pathology: pathophysiological background of the relationship, clinical features and treatment strategy

Abstract. The main characteristic features of depressive disorders (DD) in comorbidity with cerebrovascular pathology are established. The hypothesis of vascular depression (VaD) and possible diagnostic criteria of vascular depression in the elderly (late-life depression); pathophysiological mechanisms linking depression with cerebrovascular disease, including the important role of chronic systemic inflammation, are discussed. The clinical features of late-life vascular depression and post-stroke depression are outlined. Peculiarities of relationship between cognitive impairment (CI) and DD in patients with cardiovascular disease and main signs of CI in

VaD are observed. There is evidence that treatment of cardiovascular disease and risk factors can reduce the risk of VaD and can be effective in the therapy of late-life depression. The necessity of early antidepressant treatment of post-stroke depression is proved. The modern approaches to the treatment of vascular DD using antidepressant agents are described. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of DD comorbid with cerebrovascular disease, based on its multifunctional mechanism of action, is discussed.

Keywords: depressive disorders; cerebrovascular pathology; pathophysiological mechanisms; clinical features; treatment