

Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара

Т.П. Сафарова, О.Б. Яковлева, С.И. Гаврилова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Цель исследования. Разработка метода повышения эффективности антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара путем включения препаратов с нейропротективными и нейротрофическими свойствами в схему лечения пожилых больных с депрессивными расстройствами.

Материал и методы. Когорта из 152 госпитализированных пожилых (60 лет и старше) больных с различными формами депрессий по классификации МКБ-10 была пролечена двумя типами антидепрессивной терапии в течение 56 дней. Больные 1-й группы (44 человека) получали монотерапию одним из антидепрессантов нового поколения (флувоксамин, венлафаксин или агомелатин). Больные 2-й группы (108 человек) получали комплексную терапию одним из тех же антидепрессантов в сочетании с одним из нейропротективных препаратов (церебролизин, карнитин, цитиколин, этилметилгидроксипиридина сукцинат или актовегин). Эффективность терапии оценивали по шкалам HAMD-17, HARS, CGI-S и CGI-I; уровень когнитивной деятельности – по шкале MMSE, тесту запоминания 10 слов и тесту рисования часов.

Результаты. Установлено, что скорость формирования терапевтического ответа и общая эффективность лечения достоверно выше в группе больных, получавших комплексную терапию. В этой группе доля респондеров к 28 дню лечения оказалась в 2 раза выше (81,5 % против 40,5 % с $p < 0,0001$), чем в группе с монотерапией. К окончанию лечения в группе с комплексной терапией изменение средних суммарных оценок HAMD-17 составило 76,3 % против 63,1 % ($p < 0,0001$) в группе с монотерапией, а доля полных ремиссий – 76,6 и 34,2 % ($p < 0,0001$) соответственно. У больных, получавших комплексную терапию, также отмечалось более быстрое улучшение когнитивного функционирования.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать комплексную терапию антидепрессантами в сочетании с нейропротективными препаратами для применения в геронтопсихиатрическом стационаре в целях достижения более быстрого и полного терапевтического ответа и сокращения сроков госпитализации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессии, пожилые госпитализированные больные, антидепрессанты, нейропротективные препараты, оптимизация психофармакотерапии.

КОНТАКТ: saftatiana@mail.ru

Введение

Высокая медикосоциальная актуальность депрессивных расстройств в позднем возрасте определяет тенденцией к увеличению их распространенности на фоне мировых демографических сдвигов. Депрессии в широком диапазоне, от первичных «больших» до вторичных симптоматических, адаптационных и «подпороговых» малых, встречаются у 10–25 % пожилых людей [1, 2].

Депрессии в старости утяжеляют течение коморбидной соматической патологии, приводят к ухудшению качества жизни пожилых людей, развитию психической несостоятельности и социальной дезадаптации. Кроме того, депрессии ускоряют процессы старения, сопровождаются повышенным риском смертности и развития деменции [3, 2].

Терапия депрессий в позднем возрасте вызывает значительные трудности, обусловленные повышенным риском нежелательных явлений и осложнений терапии, более медленным развитием терапевтического ответа, большей частотой «неполных выходов» из депрессий и большей частотой рецидивирования по сравнению с больными молодого и среднего возраста [4]. По данным большинства исследователей, в позднем возрасте частота неблагоприятных исходов депрессий в виде неполных выходов или хронификации отмечается у 52,7–54,8 % больных [5–7]. По оценке исследователей, в популяции депрессивных больных психогериатрического стационара только

в 20 % случаев наступает выздоровление, в 60 % наблюдается рецидивирование, а еще в 20 % – хронификация депрессий [8].

Проблемы терапии поздних депрессий во многом обусловлены специфическими возрастными факторами, сопутствующими старению. Речь идет о возрастных структурно-функциональных изменениях органов и систем, участвующих в процессах биотрансформации и элиминации препаратов; наличии возрастных церебральных изменений и когнитивных расстройств; множественной коморбидной соматической патологии с полипрагмазией и угрозой нежелательного лекарственного взаимодействия. В связи с этим в позднем возрасте нередко возникают состояния «псевдорезистентности», при которых нежелательные эффекты терапии появляются уже при относительно низких дозах препаратов еще до формирования терапевтического ответа [2, 9].

Нейровизуализационные методы обследования выявили наличие у пожилых больных с депрессиями уменьшение объема мозга и увеличение паренхиматозных изменений мозговых тканей. Значимость объемных изменений (расширение желудочковых и субарахноидальных пространств головного мозга) в генезе поздних депрессий до сих пор остается неясной из-за спорности результатов сравнения их с аналогичными параметрами в контрольных группах пожилых людей без депрессии и расплывчатостью возрастных градаций нейровизуализационной «нормы». В отличие от этого, существуют убедительные

доказательства более высокой частоты паренхиматозных изменений белого вещества и мелкоочаговых изменений в базальных ганглиях, корковом и подкорковом веществе головного мозга у депрессивных больных позднего возраста по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы [10]. Связанное с возрастом изменение белого вещества головного мозга коррелирует с артериальной гипертензией, нарушениями сердечного ритма, транзиторными ишемическими атаками и инсультами.

Повышенная частота церебральных изменений сосудистого и нейродегенеративного генеза, выявленная у пожилых депрессивных больных, является одной из важнейших причин ухудшения переносимости и снижения эффективности антидепрессивной терапии. Особое значение среди них отводится подкорковым изменениям белого вещества префронтальных и височных областей. Нарушая лобно-подкорковые связи (феномен разобщения), они приводят к развитию фронто-стриальной и лимбической дисфункции [11–13].

У пожилых больных депрессивные расстройства часто сочетаются с нарушением когнитивных функций. Своевременная идентификация когнитивных расстройств при поздних депрессиях важна не только для дифференциальной диагностики депрессий и деменций, но и для подбора наиболее адекватной терапии и прогноза последующего течения заболевания в целом. В большинстве случаев когнитивные расстройства обратимы и редуцируются при снижении интенсивности депрессивной симптоматики. При отсутствии же адекватной антидепрессивной терапии эти расстройства обнаруживают тенденцию к прогрессированию и даже развитию деменции [14, 15]. Депрессивные больные с когнитивными расстройствами отличаются замедлением развития терапевтического ответа, значительным повышением риска лекарственных осложнений, тенденцией к затягиванию депрессивных фаз и ухудшению качества ремиссий [2, 16].

Несмотря на появление широкого арсенала антидепрессантов нового поколения, отличающихся более безопасным для пожилых людей профилем побочных действий, их результативность при терапии депрессий позднего возраста не увеличилась. По результатам как собственных, так и зарубежных исследований [17, 18] не установлено значимых различий эффективности антидепрессантов различных групп при лечении депрессивных больных пожилого возраста.

Таким образом, задача повышения эффективности психофармакотерапии депрессий у больных пожилого и старческого возраста по-прежнему остается чрезвычайно актуальной.

Поиски путей повышения эффективности и безопасности лечения депрессий основываются на новых представлениях об их патогенезе [19]. Одной из последних концепций является теория нарушения нейрональной пластичности, согласно которой депрессия может быть связана с нарушением структурной и функциональной пластичности нейрональной сети, образованной нейронами префронтальной коры, коры поясной извилины, миндалины и гип-

покампа. В современных нейроморфологических и нейровизуализационных исследованиях головного мозга депрессивных больных получены данные об уменьшении объемов гиппокампа, ростральной орбитофронтальной и префронтальной коры, коры переднего отдела поясной и зубчатой извилины, а также базальных ганглиев. Их причиной считают уменьшение количества нейрональных синапсов, дендритов и аксонов, их толщины, длины и ветвистости [20–22]. У пациентов с депрессиями установлено также снижение активности мозгового нейротрофического фактора.

Существенным открытием последних лет стало доказательство того, что деструктивные процессы, происходящие на клеточном уровне при депрессии, частично обратимы под воздействием нейротрофических и/или нейропротективных препаратов, а также некоторых антидепрессантов и нормотимиков [23–25]. Репарацию ткани мозга и восстановление его функций связывают с феноменом нейропластичности, т. е. с реорганизацией и образованием новых синапсов, удлинением дендритов, разрастанием аксонов и даже нейрогенезом в виде образования новых нервных элементов из так называемых стволовых клеток зубчатой извилины.

Исходя из современных представлений о патогенетических механизмах депрессии, можно ожидать, что повышение эффективности лечения депрессивных расстройств может быть достигнуто путем комплексной терапии, включающей в себя наряду с антидепрессантами препараты нейропротективного и нейротрофического действия. Этот подход представляется особенно актуальным в отношении депрессивных больных пожилого возраста, у которых наряду с депрессивными расстройствами выявляются признаки «возрастной» церебральной патологии (нейродегенеративной, церебрально-сосудистой).

В отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ за 2013–2017 годы был накоплен опыт клинического применения разных видов антидепрессивной монотерапии и комплексной терапии, включавшей наряду с антидепрессантами препараты с нейропротективными и нейротрофическими свойствами [26–30]. Настоящая работа представляет собой итоги обобщающего анализа сравнительной результативности, проводившегося в гериатрической клинике ФГБНУ НЦПЗ антидепрессивной терапии.

Целью данной работы была оценка возможности повышения эффективности терапии депрессий у больных пожилого и старческого возраста с помощью мультимодальной терапии, в которой сочетается применение антидепрессантов нового поколения и препаратов с нейропротективными и нейротрофическими свойствами.

Материал и методы исследования

В работу включали больных геронтопсихиатрического стационара с депрессивными расстройствами согласно следующим критериям: возраст 60 лет и старше; наличие депрессивного эпизода легкой и средней степени тяжести (не менее 16 баллов по шкале HAMD-17) в рамках однократного

депрессивного эпизода, депрессивной фазы при рекуррентном депрессивном расстройстве или биполярном аффективном расстройстве по классификации МКБ-10 при отсутствии в анамнезе иных психиатрических расстройств.

В работе применяли клинический, психометрический (шкалы общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания – CGI-S и улучшения – CGI-I, шкала депрессии для оценки тяжести депрессии и тревоги Гамильтона, мини-тест оценки памяти – MMSE), а также параклинические методы исследования (нейроимейджинговый – КТ или МРТ головного мозга). Оценку состояния больных проводили до начала лечения, на 14, 28 и 56-й дни терапии с применением стандартизированных шкал: шкалы Гамильтона для оценки тяжести депрессии (HAMD-17), шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HARS), шкалы общего клинического впечатления о тяжести и динамике состояния (CGI-S и CGI-I), краткий тест для оценки когнитивного статуса (MMSE) и тест запоминания 10 слов, тест рисования часов.

В качестве критериев эффективности рассматривали: изменение среднего суммарного балла шкалы HAMD-17 и HARS, число респондеров и нонреспондеров, а также качество выхода из депрессивного эпизода. Дополнительными критериями эффективности были изменения оценки шкалы CGI-S и CGI-I. К респондерам относили больных с редуцированием депрессивной симптоматики на 50 % по суммарной оценке шкалы HAMD-17 по сравнению с исходной. Качество выхода из депрессивного эпизода расценивалось: как полная ремиссия – при суммарной оценке состояния по шкале HAMD-17 после лечения не более 7 баллов, как неполная ремиссия – при суммарной оценке 8–15 баллов и как легкий депрессивный эпизод – при оценке 16–21 балл [31, 32].

Оценку состояния больных проводили до начала лечения (0 день), а затем на 14, 28 и 56-й день терапии. Когнитивную деятельность оценивали по изменению суммарного балла MMSE, теста запоминания 10 слов и теста рисования часов на 28-й и 56-й дни по сравнению с исходной оценкой.

Статистический анализ результатов проводили непараметрическими методами сравнения различий в программе Statistica 10.0 for Windows с использованием критериев Вилкоксона и Манна – Уитни.

Всего были проанализированы результаты терапии у 152 больных с депрессиями: 39 мужчин (25,76 %) и 113 женщин (74,3 %) в возрасте от 60 до 79 лет (средний возраст $69,1 \pm 6,7$). Из них 44 пациента (1-я группа) были пролечены только антидепрессантами, 108 человек (2-я группа) лечились комплексной терапией с использованием тех же антидепрессантов в сочетании с одним из нейропротективных препаратов (церебролизин, карнитетин, цитиколин, этилметилгидроксисукцинат, актовегин).

И в 1-й и во 2-й группах больных применяли антидепрессанты нового поколения с различным механизмом действия: венлафаксин, агомелатин и флувоксамин. Наиболее часто в обеих группах использовали венлафаксин (44,7 и 41,7 % случаев соответственно). Частота использования агомелатина

и флувоксамин была почти в 2 раза реже без достоверных различий между группами. Венлафаксин применялся дважды в день в дозе 75–150 мг/сут. Агомелатин назначали 1 раз в сутки в одно и то же время вечером (вечером) в дозе 25 мг (1 таблетка) в первые две недели терапии. При необходимости суточную дозу агомелатина увеличивали до максимальной дозы 50 мг 1 раз (вечером). Флувоксамин назначали дважды в день в дозе 100–150 мг/сут.

Во 2-й группе одновременно с одним из указанных антидепрессантов применяли те или иные нейропротективные препараты. Церебролизин назначали инфузионно: 20 внутривенных капельных инфузий в дозе 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Карнитетин назначали в течение всего курса терапии (8 недель) в дозе 1000 мг/сут (по 2 капсулы два раза в день). Цитиколин назначали инфузионно – 500 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора № 5, затем – по 1000 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора № 5. После окончания курса внутривенных инфузий лечение продолжали перорально в виде натриевого раствора по 3,0 мл 2 раза в день в течение 6 недель. Этилметилгидроксисукцинат назначали по 200 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора № 10, а затем в виде 10 внутримышечных инъекций в той же дозировке по 200 мг (4,0 мл) с перерывами на выходные дни. Общая продолжительность курса терапии составила 28 дней. Актовегин назначали первые 4 недели внутримышечно в дозе 5,0 мл (200 мг) 1 раз в день утром (5 инъекций в неделю с перерывом на выходные дни). Последующие 4 недели актовегин назначали перорально в таблетках по 200 мг 3 раза в день.

Обе группы больных имели типичные клинические особенности депрессий позднего возраста, были статистически сопоставимы по основным клиническим параметрам и, соответственно, подходили для проведения сравнительного анализа (см. таблицу).

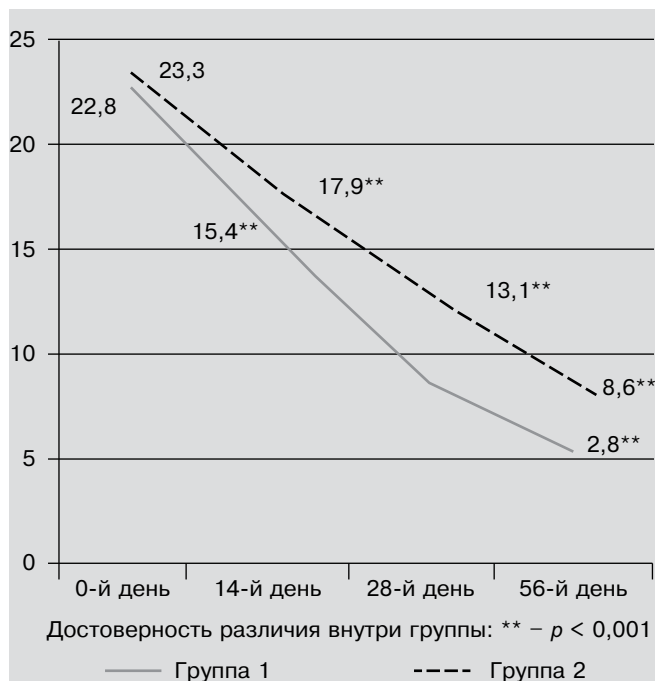
Полностью курс лечения был завершен у 148 (96,0 %) из 152 больных. В 1-й группе у двух больных монотерапия была досрочно прервана на начальном этапе из-за усиления тревоги и ипохондрических расстройств, и у одного больного – из-за возникновения аллергической реакции. В группе с комплексной терапией одна больная была исключена к середине второго месяца лечения из-за отсутствия положительной динамики состояния.

Результаты

Сравнительный анализ показателей эффективности терапии в 1-й и 2-й группах, оцениваемый по изменению средних суммарных оценок HAMD-17 в баллах (рис. 1), показал значительно более быструю и выраженную редукцию депрессивной симптоматики у больных, получавших комплексную антидепрессивную терапию. Уже к 28-му дню среднее улучшение по HAMD-17 в группе больных с комплексной терапией достигало 62,14 % по сравнению с 43,9 % у больных с монотерапией ($p < 0,001$). К окончанию терапевтического курса в группе комплексной терапии редукция депрессивной симптоматики

Таблица. Сравнительная клиническая характеристика групп больных с моно- и комплексной терапией депрессий позднего возраста

Параметр	Группа	
	1 (монотерапия), n = 44	2 (комплексная терапия), n = 108
Распределение по полу: – М/Ж – процентное соотношение	12 / 32 (27,3 % / 72,7 %)	27 / 81 (25,0 % / 75,0 %)
Распределение по диагнозу: – однократный эпизод – РДР – депрессии при БАП	1 – 2,3 % 33 – 75,0 % 10 – 22,7 %	7 – 6,5 % 71 – 67,7 % 30 – 27,8 %
Возраст больных (Ср ± Sd)	68,36 ± 7,20	69,45 ± 6,55
Данные МРТ (n=149): – без отклонений – с отклонениями	0 – 0 % 44 – 100,0 %	3 – 2,8 % 103 – 97,2 %
Частота сочетанных (сосудисто-атрофических) изменений на МРТ	29 – 67,4 %	70 – 66,0 %
Частота лейкоараиозиса на МРТ: – отсутствует – присутствует	22 – 51,2 % 21 – 48,8 %	62 – 57,9 % 45 – 42,1 %
Среднее количество соматических заболеваний	4,0 ± 1,7	3,5 ± 1,3
Наличие гипертонической болезни	35 – 79,6 %	87 – 80,6 %
Наличие признаков церебральной сосудистой недостаточности	35 – 79,6 %	78 – 72,2 %
Кардиальная патология	25 – 56,8 %	51 – 47,2 %
Наличие диабета	12 – 27,2 %	13 – 12,1 %
Тяжесть депрессии (суммарная оценка HAMD-17 до начала терапии) (Ср ± Sd):	23,29 ± 3,6	22,84 ± 2,8
Тяжесть тревоги (суммарная оценка HARS до начала терапии) (Ср ± Sd):	21,31 ± 4,9	20,32 ± 3,7
Уровень когнитивной деятельности (суммарная оценка MMSE) (Ср ± Sd)	26,60 ± 2,25	26,04 ± 1,79

**Рисунок 1.** Терапевтическая динамика средних суммарных показателей выраженности симптомов депрессии по шкале HAMD-17 (в баллах) у больных с антидепрессивной монотерапией (группа 1) и комплексной терапией (антидепрессантами + нейропротектор) (группа 2)

составила 76,3 % против 63,1 % в группе с монотерапией ($p < 0,001$).

Доля респондеров, т. е. больных с 50 %-ной редукцией депрессивных симптомов, оцениваемых по шкале HAMD-17 по сравнению с исходной, и качество терапевтических выходов также оказались достоверно выше в группе с комплексной антидепрессивной терапией. Уже к 28-му дню лечения в группе с комплексной терапией доля респондеров была в 2 раза выше по сравнению с группой монотерапии (81,5 и 40,5 % соответственно; $p < 0,0001$), а к окончанию терапевтического курса доля респондеров составила 94,4 и 78,1 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2). Качество выхода из депрессии у больных, получающих комплексную терапию, также оказалось достоверно выше, чем у больных с монотерапией. К 28-му дню лечения полной терапевтической ремиссии уже достигли 39,81 % больных с комплексной терапией, тогда как среди больных с монотерапией они составили только 14,28 % (различия достоверны с $p < 0,05$). К 56-му дню лечения у 76,7 % больных с комплексной терапией наблюдались полные ремиссии, в то время как в группе с монотерапией полной ремиссии достигли только 34,15 % больных ($p < 0,0001$) (рис. 3). Таким образом, скорость наступления и выраженность терапевтического эффекта оказалась выше в группе больных, получавших комплексную терапию.

Результаты исследования также продемонстрировали более быстрый и выраженный анксиолитический эффект при применении комплексной антидепрессивной терапии по сравнению с монотерапией антидепрессантами (рис. 4). Статистически достоверные межгрупповые различия показателей тревоги (по шкале HARS) отмечались уже к 14-му дню терапии и сохранялись на протяжении всего терапевтического курса.

Когнитивная деятельность депрессивных больных, оцениваемая по ряду тестов, достоверно улучшилась к концу курса лечения в обеих группах (рис. 5). Однако в группе с комплексной терапией улучшение когнитивной деятельности возникало раньше и было более выраженным. Так, уже через месяц лечения у больных, получавших комплексную антидепрессивную терапию, увеличение средних суммарных оценок по шкале MMSE оказалось почти в 2 раза выше, чем у больных из группы монотерапии, с достоверностью различий $p < 0,05$. К окончанию 56-дневного курса лечения более выраженное улучшение когнитивной деятельности у больных с комплексной терапией подтверждалось также улучшением выполнения теста на запоминание 10 слов ($p < 0,01$). Достоверных межгрупповых различий не было установлено только по выполнению теста рисования часов, хотя в обеих группах отмечалось его достоверное улучшение. Возможно, это объясняется тем, что тест рисования часов обладает большей чувствительностью в отношении оптико-пространственных нарушений, более характерных для больных с деменциями. В нашем материале, в соответствии с критериями включения, отсутствовали вторичные органические депрессии, когнитивная дисфункция была обратимой на фоне терапии [4, 14], а средние оценки теста рисования часов были изначально достаточно высокими ($7,93 \pm 1,26$ в 1-й группе и $8,19 \pm 1,2$ во 2-й группе).

Переносимость терапии в обеих группах пациентов была хорошей. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 49 пациентов, т. е. у 32,2 % всех пролеченных больных. Серьезных НЯ среди пролеченных больных не отмечалось. Большинство НЯ были легкими или средней степени тяжести и возникали в начале лечения (на первой-второй неделе терапии).

В 1-й группе НЯ отмечались у 15 больных (34 %). Из них у восьми человек наблюдалось одно, а у семи – два и более нежелательных явления. Преобладающее большинство НЯ характеризовалось повышением АД, сонливостью, усилением тревоги, тошноты, слабости и головокружения. В двух случаях пациенты на 2–3-й неделе терапии отказались от ее дальнейшего проведения из-за усиления имевшихся у них тревожных и ипохондрических расстройств, а одна пациентка была исключена в связи с возникновением аллергической реакции. Во 2-й группе НЯ были отмечены у 34 человек (31 %). Наиболее часто встречались такие НЯ, как тошнота, сухость и ощущение горечи во рту. Все НЯ, возникшие в ходе терапии у больных 2-й группы, были расценены как легкие, возникали преимущественно в начале курса, и в большинстве случаев являлись усилением имевшихся у пациентов до начала лечения соматовегетативных симптомов.

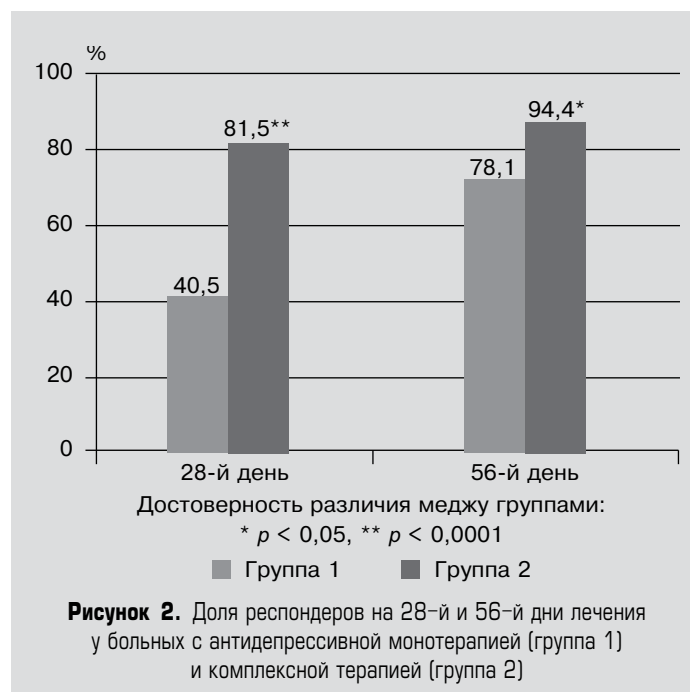


Рисунок 2. Доля респондеров на 28-й и 56-й дни лечения у больных с антидепрессивной монотерапией (группа 1) и комплексной терапией (группа 2)

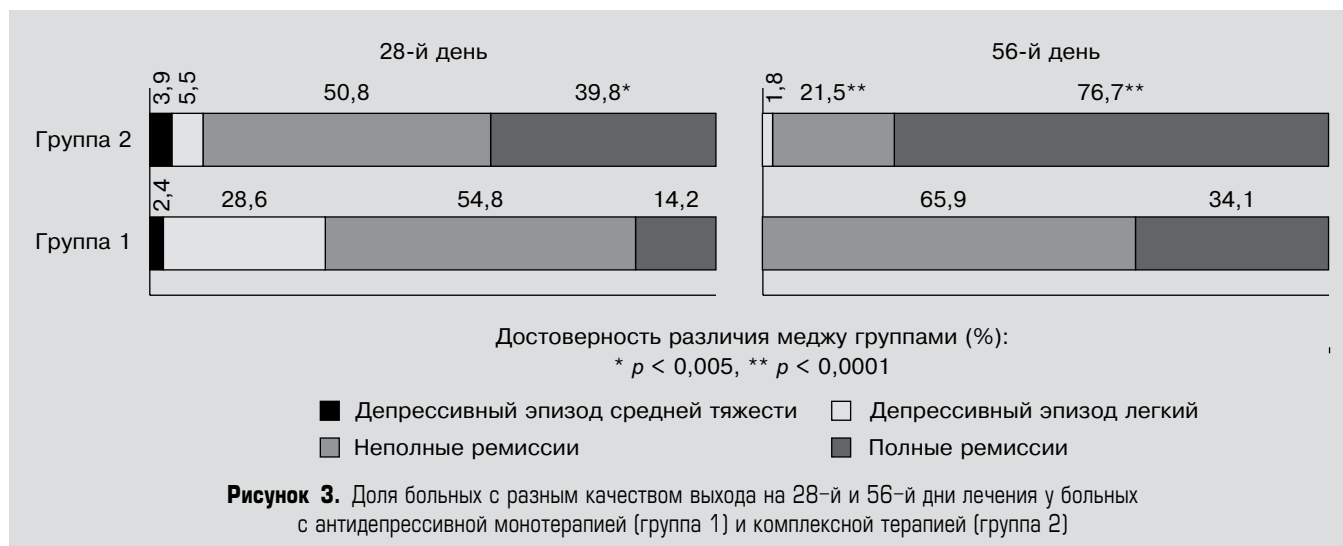
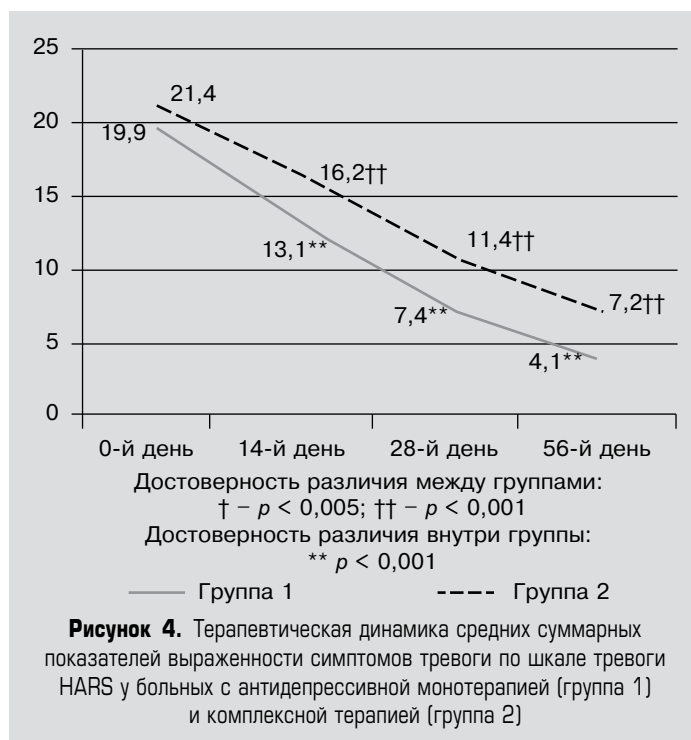


Рисунок 3. Доля больных с разным качеством выхода на 28-й и 56-й дни лечения у больных с антидепрессивной монотерапией (группа 1) и комплексной терапией (группа 2)



Таким образом, нежелательные явления терапии несколько чаще отмечались в группе больных с монотерапией, однако различия между группами не достигали степени достоверности.

Обсуждение

Несмотря на широкий арсенал современных антидепрессантов, фармакотерапия депрессивных расстройств у пожилых больных оказывается не всегда эффективной. В ряде научных исследований показано, что значительная часть пожилых больных не реагирует на проводимое лечение антидепрессантами или имеет ранний рецидив заболевания. Из-за

частоты и выраженности нежелательных эффектов антидепрессивной терапии проблема терапевтической псевдорезистентности при поздних депрессиях стала в настоящее время чрезвычайно актуальной, так как она затрагивает до трети и более таких пациентов. Исследование STAR*D показало, что 60 % пожилых пациентов с депрессией не дают терапевтического ответа на два курса адекватной терапии антидепрессантами (при оптимальной дозировке и продолжительности лечения), а 30 % больных не отвечают на четыре назначаемых курса антидепрессантов [33]. При этом у значительного числа пролеченных пожилых респондеров остаются резидуальные депрессивные состояния.

Антидепрессанты нового поколения (флувоксамин, венлафаксин, агомелатин) являются препаратами выбора для лечения пожилых депрессивных больных из-за более безопасного профиля нежелательных явлений. Однако отметим, что отсутствие парентеральных форм введения и более медленное развитие терапевтического ответа несколько осложняет их использование в стационаре в связи с принятыми в настоящее время стандартами сроков госпитализации.

Одним из методов повышения эффективности терапии и достижения более быстрого и полного терапевтического ответа у больных пожилого возраста является комбинированная терапия антидепрессантами в сочетании с препаратами, повышающими толерантность организма к антидепрессивной терапии. К таким средствам относятся нейропротекторы, препараты с нейротрофическими свойствами, антиоксиданты и т. п. Включение в схему антидепрессивной терапии таких препаратов приводит к опосредованному устранению нейромедиаторного дефицита путем регуляции внутринейронального белкового синтеза с помощью нейротрофических факторов и препятствует развитию или прогрессированию дисфункции синаптических и нейрональных структур у пожилых пациентов с депрессией.

Обобщающий характер данной работы (результаты серии клинических исследований с аугментацией отдельных типов нейропротективных препаратов к антидепрессивной терапии) неизбежно привел к полиморфизму используемых препаратов как антидепрессивного, так и нейропротективного ряда. Снижает доказательность полученных результатов также отсутствие рандомизации больных и двойного слепого метода исследования. Необходимы дальнейшие катамнестические исследования для анализа стойкости достигнутой ремиссии и изучения необходимости повторных курсов комплексной терапии.

Тем не менее проведенное исследование показало, что использование принципа комплексной терапии позволяет приблизиться к решению важнейших проблем терапии депрессий позднего возраста. Сочетание антидепрессантов с нейропротективными и нейротрофическими препаратами повышает общую эффективность лечения, значительно ускоряет развитие терапевтического ответа и улучшает качество выхода из депрессии у пожилых депрессивных больных. Полученные результаты имеют особое практическое значение для сокращения сроков госпитализации пожилых больных в психиатрических стационарах.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Гаврилова С.И., Калып Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование) // Вестник РАМН. – 2002. – № 9. – С. 15–20.
2. Baldwin R., Wild R. Management of depression in later life // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2004. – Vol. 10. – P. 131–139. – DOI: doi.org/10.1192/apt.10.2.131
3. Beekman A.T.F., Deeg D.J.H., Braam A.W., Smit J.H., Van Tilburg W. Consequences of major and minor depression in later life: a study of disability, well-being and service utilization // *Psychological Medicine*. – 1997. – Vol. 27. – P. 1397–1409. – DOI: doi.org/10.1017/s0033291797005734
4. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
5. Hybels C.F., Blazer D.G., Steffens D.C. Predictors of partial remission in older patients treated for major depression: the role of comorbid dysthymia // *Am J Geriatric Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13 (8). – P. 713–721.
6. Baldwin R.C., Gallagher A., Goulay M., Jackson A., Burns A. Prognosis of late life depression: a three-year cohort study of outcome and potential predictors // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2006. – Vol. 21 (1). – P. 57–63. – DOI: doi.org/10.1002/gps.1424
7. Яковлева О.Б., Федоров В.В., Ряховский В.В. Исходы депрессий в позднем возрасте // Психиатрия. – 2011. – № 02 (50). – С. 5–12.
8. Sheehan B., Karim S., Burns A. Mood disorders. In: *Old age psychiatry*. – Oxford: Oxford University Press, 2009. – С. 95–124. – DOI: doi.org/10.1093/med/9780199216529.003.0004
9. Katona C., Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat // *Journal of Affective Disorders*. – 2002. – Vol. 69 (1–3). – P. 47–52. – DOI: doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00332-3
10. Van Straaten I. C. W., Scheltens P. Imaging abnormalities and depression in the elderly // *Medicographia*. – 2003. – Vol. 25. – P. 68–71.
11. Alexopoulos G.S. Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2002. – Vol. 10 (6). – P. 687–695. – DOI: doi.org/10.1176/appi.ajgp.10.6.687
12. Sexton C.E., Le Masurier M., Allan C.L., Jenkinson M., McDermott L., Kalu U.G., Herrmann L.L., Bradley K.M., Mackay C.E., Ebmeier K.P. Magnetic resonance imaging in late-life depression: vascular and glucocorticoid cascade hypotheses // *The British Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 201 (1). – P. 46–51. – DOI: doi.org/10.1192/bjp.bp.111.105361
13. Reppermund S., Zhuang L., Slavin M.J., Trollor J.N. et al. White matter integrity and late-life depression in community-dwelling individuals: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics // *The British Journal of Psychiatry*. – 2014. – Vol. 205 (4). – P. 315–320. – DOI: doi.org/10.1192/bjp.bp.113.142109
14. Яковлева О.Б. Когнитивные нарушения в структуре эндогенных депрессий позднего возраста // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1995. – № 95 (5). – С. 62–68.
15. Panza F., Frisardi V., Capurso C., D'Introno A. et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2010. – Vol. 18 (2). – P. 98–116. – DOI: doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
16. Mitchell A.J., Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies // *Am J of Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 1588–1601. – DOI: doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
17. Сафарова Т.П., Шешенин В.С., Федоров В.В. Эффективность психофармакотерапии у больных геронтопсихиатрического стационара с функциональными психическими расстройствами // Психиатрия. – 2013. – № 1 (57). – С. 24–33.
18. Bonnie S. Wiese Geriatric depression: The use of antidepressants in the elderly // *BCM J*. – 2011. – Vol. 53 (7). – P. 341–347.
19. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
20. Sheline Y.I., Gado M.H., Kraemer H.C. Untreated depression and hippocampal volume loss // *American Journal of Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160 (8). – P. 1516–1518. – DOI: doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1516
21. Kays J.L., Hurley R.A., Taber K.H. The dynamic Brain: Neuroplasticity and Mental Health // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2012. – Vol. 24 (2). – P. 118–124. – DOI: doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12050109
22. Bennett M.R. The prefrontal-limbic network in depression: a core pathology of synapse regression // *Progress Neurobiology*. – 2011. – Vol. 93 (4). – P. 457–467. – DOI: doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.001
23. Frodl T., Jäger M., Smajsrlova I. et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study // *The Journal of Psychiatry Neuroscience*. – 2008. – Vol. 33. – P. 423–430.
24. Malykhin N.V. Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment // *The Journal of Psychiatry Neuroscience*. – 2010. – Vol. 35 (5). – P. 337–343. – DOI: doi.org/10.1503/jpn.100002
25. Sairanen M. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drug have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus // *The Journal of Neuroscience*. – 2005. – Vol. 25 (5). – P. 1089–1094. – DOI: doi.org/10.1523/jneurosci.3741-04.2005
1. Gavrilova S.I., Kaly`n Ya.B. Social`no-sredovy`e faktory` i sostoyaniye psixicheskogo zdorov`ya pozhilogo naseleniya (kliniko-e`pidemiologicheskoe issledovanie) // Vestnik RAMN. – 2002. – № 9. – С. 15–20.
2. Baldwin R., Wild R. Management of depression in later life // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2004. – Vol. 10. – P. 131–139. – DOI: doi.org/10.1192/apt.10.2.131
3. Beekman A.T.F., Deeg D.J.H., Braam A.W., Smit J.H., Van Tilburg W. Consequences of major and minor depression in later life: a study of disability, well-being and service utilization // *Psychological Medicine*. – 1997. – Vol. 27. – P. 1397–1409. – DOI: doi.org/10.1017/s0033291797005734
4. Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremenny`x antidepressantov. – SPb.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 1995. – 568 s.
5. Hybels C.F., Blazer D.G., Steffens D.C. Predictors of partial remission in older patients treated for major depression: the role of comorbid dysthymia // *Am J Geriatric Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13 (8). – P. 713–721.
6. Baldwin R.C., Gallagher A., Gourlay M., Jackson A., Burns A. Prognosis of late life depression: a three-year cohort study of outcome and potential predictors // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2006. – Vol. 21 (1). – P. 57–63. – DOI: doi.org/10.1002/gps.1424
7. Yakovleva O.B., Fedorov V.V., Ryakovskij V.V. Isxody` depressij v pozdnem vozraste // Psixiatriya. – 2011. – № 02 (50). – С. 5–12.
8. Sheehan B., Karim S., Burns A. Mood disorders. In: *Old age psychiatry*. – Oxford: Oxford University Press, 2009. – P. 95–124. – DOI: doi.org/10.1093/med/9780199216529.003.0004
9. Katona C., Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat // *Journal of Affective Disorders*. – 2002. – Vol. 69 (1–3). – P. 47–52. – DOI: doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00332-3
10. Van Straaten I. C. W., Scheltens P. Imaging abnormalities and depression in the elderly // *Medicographia*. – 2003. – Vol. 25. – P. 68–71.
11. Alexopoulos G.S. Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2002. – Vol. 10 (6). – P. 687–695. – DOI: doi.org/10.1176/appi.ajgp.10.6.687
12. Sexton C.E., Le Masurier M., Allan C.L., Jenkinson M., McDermott L., Kalu U.G., Herrmann L.L., Bradley K.M., Mackay C.E., Ebmeier K.P. Magnetic resonance imaging in late-life depression: vascular and glucocorticoid cascade hypotheses // *The British Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 201 (1). – P. 46–51. – DOI: doi.org/10.1192/bjp.bp.111.105361
13. Reppermund S., Zhuang L., Slavin M.J., Trollor J.N. et al. White matter integrity and late-life depression in community-dwelling individuals: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics // *The British Journal of Psychiatry*. – 2014. – Vol. 205 (4). – P. 315–320. – DOI: doi.org/10.1192/bjp.bp.113.142109
14. Yakovleva O.B. Kognitivny`e narusheniya v strukture e`ndogenny`x depressij pozdnego vozrasta // Zhurnal nevropatologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1995. – № 95 (5). – С. 62–68.
15. Panza F., Frisardi V., Capurso C., D'Introno A. et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2010. – Vol. 18 (2). – P. 98–116. – DOI: doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
16. Mitchell A.J., Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies // *Am J of Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 1588–1601. – DOI: doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
17. Safarova T.P., Sheshenin V.S., Fedorov V.V. E`ffektivnost` psixofarmakoterapii u bol`ny`x gerontopsixiatricheskogo stacionara s funkcionallymi psixicheskimi rasstrojstvami // Psixiatriya. – 2013. – № 1 (57). – С. 24–33.
18. Bonnie S. Wiese Geriatric depression: The use of antidepressants in the elderly // *BCM J*. – 2011. – Vol. 53 (7). – P. 341–347.
19. Mosolov S.N. Sovremenny`e biologicheskie gipotezy` rekurrentnoj depressii (obzor) // Zhurnal neurologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
20. Sheline Y.I., Gado M.H., Kraemer H.C. Untreated depression and hippocampal volume loss // *American Journal of Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160 (8). – P. 1516–1518. – DOI: doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1516
21. Kays J.L., Hurley R.A., Taber K.H. The dynamic Brain: Neuroplasticity and Mental Health // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2012. – Vol. 24 (2). – P. 118–124. – DOI: doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12050109
22. Bennett M.R. The prefrontal-limbic network in depression: a core pathology of synapse regression // *Progress Neurobiology*. – 2011. – Vol. 93 (4). – P. 457–467. – DOI: doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.001
23. Frodl T., Jäger M., Smajsrlova I. et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study // *The Journal of Psychiatry Neuroscience*. – 2008. – Vol. 33. – P. 423–430.
24. Malykhin N.V. Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment // *The Journal of Psychiatry Neuroscience*. – 2010. – Vol. 35 (5). – P. 337–343. – DOI: doi.org/10.1503/jpn.100002
25. Sairanen M. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drug have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus // *The Journal of Neuroscience*. – 2005. – Vol. 25 (5). – P. 1089–1094. – DOI: doi.org/10.1523/jneurosci.3741-04.2005

26. Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – № 2 (6). – С. 20–29.
27. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шипилова Е.С. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – № 2 (6). – С. 46–54.
28. Калын Я.Б., Гаврилова С.И., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С. Новые возможности оптимизации терапии депрессий в геронтопсихиатрической практике // Фарматека. – 2016. – № 4 (16). – С. 46–54.
29. Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шипилова Е.С. Новые пути оптимизации антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных в условиях геронтопсихиатрического стационара // Психиатрия. – 2017. – Vol. 3. – P. 5–13.
30. Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. Методы аугментации антидепрессивной терапии (на модели комплексной терапии с включением актовегина) у пожилых больных геронтопсихиатрического стационара // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – № 2 (6). – С. 55–63.
31. Frank E. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder // Archives of General Psychiatry. – 1991. – Vol. 48 (9). – P. 851. – DOI: doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011
32. Muresanu D.F. Neuromodulation with pleiotropic and multimodal drug – future approaches to treatment of neurological disorders // Acta Neurochirurgica Supplementum. – 2009. – Vol. 106. – P. 291–294. – DOI: doi.org/10.1007/978-3-211-98811-4_54
33. Rush J.A., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report // Am J Psychiatry. – 2006. – Vol. 163 (11). – P. 1905–1917. – DOI: doi.org/10.1176/appi.ajp.163.11.1905
26. Kaly`n Ya.B., Safarova T.P., Sheshenin V.S., Gavrilova S.I. Sravnitel`naya e`ffektivnost` i bezopasnost` antidepressivnoy mono- i mul'timodal'noy terapii u pozhily`x bol`ny`x depressiej (opyt klinicheskogo primeneniya v gerontopsixiatricheskom stacionare) // Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2014. – № 2 (6). – S. 20–29.
27. Gavrilova S.I., Kaly`n Ya.B., Safarova T.P., Yakovleva O.B., Sheshenin V.S., Kornilov V.V., Shipilova E.S. Optimizaciya antidepressivnoy terapii v usloviyax gerontopsixiatricheskogo stacionara // Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2015. – № 2 (6). – S. 46–54.
28. Kaly`n Ya.B., Gavrilova S.I., Safarova T.P., Yakovleva O.B., Sheshenin V.S. Novy`e vozmozhnosti optimizacii terapii depressij v gerontopsixiatricheskoj praktike // Farmateka. – 2016. – № 4 (16). – S. 46–54.
29. Safarova T.P., Yakovleva O.B., Sheshenin V.S., Kornilov V.V., Shipilova E.S. Novy`e puti optimizacii antidepressivnoy terapii pozhily`x depressivny`x bol`ny`x v usloviyax gerontopsixiatricheskogo stacionara // Psixiatriya. – 2017. – Vol. 3. – P. 5–13.
30. Safarova T.P., Yakovleva O.B., Sheshenin V.S., Gavrilova S.I. Metody` augmentacii antidepressivnoy terapii (na modeli kompleksnoy terapii s vklucheniem aktovegina) u pozhily`x bol`ny`x gerontopsixiatricheskogo stacionara // Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2018. – № 2 (6). – S. 55–63.
31. Frank E. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder // Archives of General Psychiatry. – 1991. – Vol. 48 (9). – P. 851. – DOI: doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011
32. Muresanu D.F. Neuromodulation with pleiotropic and multimodal drug – future approaches to treatment of neurological disorders // Acta Neurochirurgica Supplementum. – 2009. – Vol. 106. – P. 291–294. – DOI: doi.org/10.1007/978-3-211-98811-4_54
33. Rush J.A., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report // Am J Psychiatry. – 2006. – Vol. 163 (11). – P. 1905–1917. – DOI: doi.org/10.1176/appi.ajp.163.11.1905

Treatment Optimization of Depression in Elderly Patients in a Psychiatric Hospital

T.P. Safarova, O.B. Yakovleva, S.I. Gavrilova

Federal State Budget Scientific Institution "Mental Health Research Center", Moscow, Russia

SUMMARY:

Objective: Development of methods for increasing the effectiveness of antidepressant therapy in a gerontopsychiatric hospital by including drugs with neuro-metabolic and neuroprotective properties in the treatment regimen of elderly patients with depressive disorders.

Material and methods: 152 elderly in-patients (60 years and older) with different forms of depressive episodes according to ICD-10 were treated with two types of antidepressant therapy for 56 days. The first group of patients (44 patients) received monotherapy by one of the new generation antidepressants (fluvoxamine, venlafaxine or agomelatine). The second group of 108 patients received complex therapy with one of the same antidepressants in combination with one of the neuroprotective drugs (cerebrolysin, carnitine, citicoline, ethylmethylhydroxypyridine succinate or actovegin). The efficacy of therapy was assessed using standardized scales of HAMD-17, HARS, CGI-S and CGI-I; the level of cognitive activity is on the MMSE scale, a 10-word memorization test and a mute clock drawing test.

Results: The rate of therapeutic response and the overall effectiveness were significantly higher in elderly depressive patients with complex therapy. In this group, the proportion of responders by the 28th day of therapy was 2 times higher (81.5 % versus 40.5 % with $p < 0.0001$) than in the group with monotherapy. By the end of treatment in the group with complex therapy, the change in the average total score HAMD-17 was 76.3 % in comparison with 63.1% ($p < 0.0001$) in the group with monotherapy, and the share of complete remissions was 76.6% and 34.2 % respectively ($p < 0.0001$). In patients with complex therapy, there was also a faster improvement in cognitive functioning.

Conclusions: A new method of complex antidepressant therapy in combination with neuroprotective drugs allows achieving a faster and fuller therapeutic response and shortening hospitalization of patients with late-life depressive.

KEY WORDS: depression, elderly in-patients, antidepressants, neuroprotective drugs, optimization of psychopharmacotherapy.

CONTACT: saftatiana@mail.ru

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.