

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv / Sovrem. ter. psih. rasstrojstv

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4/2022

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

заслуженный деятель науки РФ, профессор

Ответственный секретарь редакции **Костюкова Е.Г.**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С. (Москва)
Александровский Ю.А. (Москва)
Алтынбеков С.А. (Казахстан)
Ангст Ж. (Швейцария)
Барденштейн Л.М. (Москва)
Биттер И. (Венгрия)
Гаранян Н.Г. (Москва)
Горобец Л.Н. (Москва)
Грюнзе Х. (Германия)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)
Казаковцев Б.А. (Москва)
Кибитов А.О. (Москва)
Краснов В.Н. (Москва)
Крок М.-А. (Франция)
Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)
Малин Д.И. (Москва)
Недува А.А. (Израиль)
Незнанов Н.Г. (Санкт-Петербург)
Петрова Н.Н. (Санкт-Петербург)
Поюровский М. (Израиль)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)
Смудевич А.Б. (Москва)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)
Усов Г.М. (Омск)
Холмогорова А.Б. (Москва)
Цукарзи Э.Э. (Москва)
Шамрей В.К. (Санкт-Петербург)

EDITORIAL BOARD

Avedisova A.S. (Moscow)
Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Altynbekov S.A. (Kazakhstan)
Angst J. (Switzerland)
Bardenstein L.M. (Moscow)
Bitter I. (Hungary)
Garanyan N.G. (Moscow)
Gorobets L.N. (Moscow)
Grunze H. (Germany)
Zvartau E.E. (St. Peterburg)
Ivanov M.V. (St. Peterburg)
Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Kibitov A.O. (Moscow)
Krasnov V.N. (Moscow)
Crocq M.-A. (France)
Krupitsky E.M. (St. Peterburg)
Mazo G.E. (St. Peterburg)
Malin D.I. (Moscow)
Neduva A.A. (Israel)
Meznanov N.G. (St. Peterburg)
Petrova N.N. (St. Peterburg)
Poyurovsky M. (Israel)
Retynsky K.Y. (Ekaterinburg)
Smulevich A.B. (Moscow)
Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Usov G.M. (Omsk)
Kholmogorova A.B. (Moscow)
Tsugarzi E.E. (Moscow)
Shamrey V.K. (St. Peterburg)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи
и охраны культурного наследия.

Рег. номер ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3
Московский НИИ психиатрии
проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень изданий
для публикации материалов диссертаций, индексируется в электронной
поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс
научного цитирования, <http://www.elibrary.ru>), Directory of Open
Access Journals (DOAJ), <https://doaj.org> и представлен на сайте
Российского общества психиатров (<http://www.psychiatr.ru>)

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-ND
(CC Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International)
«С указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0
Международная».

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать
с точкой зрения авторов статей.

В разделе «Новые лекарственные средства» может печататься информация
о лекарственных средствах, предоставленная фармацевтическими
компаниями.

Издатель: Индивидуальный предприниматель Костюкова Елена Григорьевна

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5 000 экз. Заказ № 1014

Отпечатано в ООО «МакЦентр. Издательство»
г. Москва, Холодильный пер., д. 3, корп. 1, стр. 3

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ТЕРАПИЯ ШИЗОФРЕНИИ

THERAPY OF SCHIZOPHRENIA

Интолерантность
к антипсихотической терапии
при лечении больных
шизофренией: факторы риска,
клинические проявления
и терапевтические подходы

Малин Д.И., Рывкин П.В. 2

Intolerance to Antipsychotic
Therapy in the Treatment
of Patients with Schizophrenia:
Risk Factors, Clinical
Manifestations, and Therapeutic
Approaches

Malin D.I., Ryvkin P.V. 2

Сравнительная валидность
моделей первичных
и персистирующих негативных
симптомов при проведении
антипсихотической терапии
у больных шизофренией

Цукарзи Э.Э. 11

Negative Symptoms
in Schizophrenia: Assessment
Approaches

Tsugarzi E.E. 11

ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

THERAPY OF MENTAL DISORDERS IN LATE LIFE

Профилактика нарастания
когнитивного дефицита при
синдроме мягкого когнитивного
снижения у родственников
1-й степени родства
пациентов с болезнью
Альцгеймера: проспективное
мультидисциплинарное
исследование

Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф.,
Гаврилова С.И. 16

Prevention of Progressive
Cognitive Deficits in Mild
Cognitive Decline in 1st-degree
Relatives of Patients
with Alzheimer's Disease:
A Prospective Multidisciplinary
Study

Selezneva N.D., Roshchina I.F.,
Gavrilova S.I. 16

Применение антидепрессантов
и риск падения у пациентов
старшего возраста

Хасанова А.К. 25

Antidepressant use and risk
of falls in elderly patients

Khasanova A.K. 25

Дифференцированный подход
к выбору нейропротекторных
препаратов при проведении
комплексной антидепрессивной
терапии депрессивных больных
пожилого возраста в условиях
стационара

Яковлева О.Б., Сафарова Т.П.,
Гаврилова С.И. 34

Differentiated Approach to the
Choice of a Neuroprotective
Drugs During Complex
Antidepressant Therapy of Elderly
Depressive Patients in a Hospital
Setting

Yakovleva O.B., Safarova T.P.,
Gavrilova S.I. 34

Применение trazодона
при нейропсихиатрических
расстройствах у пожилых

Никитина А.Ю., Левин О.С. 43

The Use of Trazodone
in neuropsychiatric Disorders
in the Elderly

Nikitina A.Yu., Levin O.S. 43

Интолерантность к антипсихотической терапии при лечении больных шизофренией: факторы риска, клинические проявления и терапевтические подходы

Д.И. Малин, П.В. Рывкин

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья является дискуссионной и посвящена проблеме интолерантности к антипсихотической терапии при лечении больных шизофренией. В ней с современных позиций даны основные представления о клинических проявлениях интолерантности к антипсихотикам с описанием возможных побочных эффектов и осложнений. Представлены факторы риска развития лекарственной непереносимости, профили побочных эффектов современных антипсихотических препаратов. Раскрыты особенности антипсихотической терапии больных шизофренией с COVID-19 с учетом возможного негативного влияния антипсихотиков на соматическое состояние. Уделено внимание проблеме лекарственных взаимодействий антипсихотических средств и полипрагмазии в развитии побочных эффектов и осложнений у больных шизофренией. Даны практические рекомендации по ведению больных шизофренией с интолерантностью к антипсихотической терапии. В основу написания работы вошли результаты многолетних исследований, проводимых в отделе терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии, в том числе данные собственных исследований авторов, а также анализа литературы, выполненного на основании поиска в PubMed по ключевым словам side effects of antipsychotics drugs, psychopharmacology of COVID-19, drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, антипсихотики, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, COVID-19

КОНТАКТ: Малин Дмитрий Иванович, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Малин Д.И., Рывкин П.В. Интолерантность к антипсихотической терапии при лечении больных шизофренией: факторы риска, клинические проявления и терапевтические подходы // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 2–8. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.50.29.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intolerance to Antipsychotic Therapy in the Treatment of Patients with Schizophrenia: Risk Factors, Clinical Manifestations, and Therapeutic Approaches

D.I. Malin, P.V. Ryzkin

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

The article is debatable and is devoted to the problem of intolerance to antipsychotic therapy in the treatment of patients with schizophrenia. It provides the main ideas about the clinical manifestations of intolerance to antipsychotics with a description of possible side effects and complications from modern positions. Risk factors for the development of drug intolerance, profiles of side effects of modern antipsychotic drugs are presented. The features of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia with COVID-19 are disclosed, taking into account the possible negative effect of antipsychotics on the somatic state. Attention is paid to the problem of drug interactions between antipsychotics and polypharmacy in the development of side effects and complications in patients with schizophrenia. Practical recommendations for the management of patients with schizophrenia with intolerance to antipsychotic therapy are presented at the end of the article. The work was based on the results of many years of research conducted in the Department of Mental Disease Therapy of the Moscow Research Institute of Psychiatry, including data from the authors' own research, as well as an analysis of the literature based on a search in PubMed, using the keywords side effects of antipsychotics drugs, psychopharmacology of COVID-19, drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs.

KEY WORDS: schizophrenia, antipsychotics, side effects, drug interactions, COVID-19

CONTACT: Malin Dmitiy Ivanovich, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511

CITATION: Malin D.I., Ryzkin P.V. Intolerance to Antipsychotic Therapy in the Treatment of Patients with Schizophrenia: Risk Factors, Clinical Manifestations, and Therapeutic Approaches // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 3. – Pp. 2–8. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.50.29.001 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Под интолерантностью к психофармакотерапии понимают состояние невозможности достижения терапевтического эффекта из-за повышенной чувствительности или непереносимости препаратов с развитием тяжелых побочных эффектов и осложнений. При интолерантности к психофармакотерапии возникает необходимость отмены или снижения дозы психотропных средств, а также проведения специального лечения, направленного на коррекцию возникших побочных эффектов и осложнений. Развитие интолерантности к психофармакотерапии существенно снижает эффективность лечения, удлиняет сроки госпитализации и часто наносит серьезный вред здоровью пациентов [1]. Исследование проблемы непереносимости психотропных средств, а также разработка методов ее прогнозирования и коррекции возникших осложнений являются важными задачами современной психиатрии, требующими дальнейшего изучения.

В основу написания работы вошли результаты многолетних исследований, проводимых в отделе терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии, в том числе и данные собственных исследований авторов, а также анализа литературы, выполненного на основании поиска в PubMed по ключевым словам *side effects of antipsychotics drugs, psychopharmacology of COVID-19, drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs*.

Непереносимость к антипсихотической терапии выявляется у 12 % больных шизофренией, находящихся на стационарном лечении. При этом у 2–5 % из них возникают тяжелые осложнения, требующие проведения интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [2, 3]. К числу таких осложнений относятся злокачественный нейролептический синдром, тяжелый экстрапирамидный нейролептический синдром, психофармакологический делирий и серотониновый синдром.

Анализ контингента больных шизофренией показал, что интолерантность к психофармакотерапии может проявляться следующим образом:

1) в виде побочных эффектов со стороны психической сферы (эффект гиперседации или, наоборот, обострения симптоматики, появление бессонницы и инверсии аффекта, спутанности сознания с развитием психофармакологического делирия и др.);

2) в виде неврологических побочных эффектов (нейролептические паркинсонизм, акатизия, дискинезии, тремор, миорелаксация, эпилептиформные проявления), их достаточной выраженности и устойчивости к корригирующей терапии;

3) в виде соматических побочных эффектов (адрено- и холинолитическое действие, токсико-аллергические реакции, обменно-эндокринные нарушения);

4) в виде смешанных форм, при которых отмечается сочетание психических, неврологических и соматических нарушений, например, при психофармакологическом делирии и злокачественном нейролептическом синдроме [4–6].

Если раньше при назначении антипсихотиков первого поколения у больных шизофренией наиболее часто выявлялись экстрапирамидные побочные эффекты [7, 8], то с широким внедрением в клини-

ческую практику антипсихотических препаратов второго поколения акцент сместился в сторону метаболических и нейроэндокринных побочных эффектов [9–11]. Среди нейроэндокринных дисфункций наиболее часто встречаются синдром нейролептической гиперпролактинемии, метаболический синдром, повышение массы тела, реже – нарушение толерантности к глюкозе с развитием сахарного диабета II типа и дистиреоз [10].

В таблице представлен спектр побочных эффектов антипсихотиков второго поколения по сравнению с галоперидолом.

На переносимость психотропных средств влияет множество разнообразных факторов, действующих как постоянно, так и временно. Все они могут быть подразделены на две группы:

1) эндогенные факторы – связанные с возрастом, общим физическим состоянием больного, его конституцией, личностными особенностями, особенностями печеночного метаболизма, которые могут оказывать влияние на скорость биотрансформации лекарственных средств в организме;

2) экзогенные факторы – обусловленные внешним по отношению к больному воздействием (интоксикации, употребление психоактивных веществ, взаимодействие с другими препаратами, голодание и дегидратация, повышенная температура и влажность окружающей среды и др.).

Существенную роль в развитии интолерантности к психофармакотерапии играет органическая мозговая недостаточность. Экзогенные вредности, перенесенные в ante-, peri- и постнатальных периодах онтогенеза, формируют особый вариант мозговой реактивности – «почву» [12], которая при определенных условиях (в частности, при манифестации эндогенного процесса, лекарственной перегрузке, интенсивной нейролептической терапии) приводит к декомпенсации.

В зависимости от степени патогенного воздействия все экзогенно-органические вредности можно подразделить на три группы:

- 1) безусловно патогенные мозговые вредности;
- 2) условно патогенные мозговые вредности;
- 3) внемозговые вредности [13].

К безусловно патогенным мозговым вредностям относят заболевания, которые оказывают непосредственное патогенное влияние на морфологические структуры головного мозга (черепно-мозговая и рододовая травмы, энцефалиты и менингоэнцефалиты различной природы, острые нарушения мозгового кровообращения и т. п.). К условно патогенным мозговым вредностям относят заболевания, которые косвенным образом могут влиять на функциональное состояние центральной нервной системы (гипертоническая болезнь, ревматизм, церебральный атеросклероз, пороки сердца с нарушением гемодинамики и др.). И наконец, к внемозговым вредностям относят заболевания, которые не оказывают непосредственного влияния на морфологическую структуру и функциональные особенности головного мозга, но изменяют общую и специфическую реактивность организма и могут влиять на переносимость психотропных средств (ветряная оспа, краснуха, паротит, пневмония, ВИЧ-инфекция и др.).

Таблица. Частота встречаемости побочных эффектов атипичных антипсихотиков по сравнению с галоперидолом***Table.** Incidence of side effects of atypical antipsychotics compared to haloperidol

Побочные эффекты	Препарат											
	Галоперидол	Амисульприд	Арипипразол	Зипрасидон	Карипразин	Кветиапин	Клозапин	Луразидон	Оланзапин	Палиперидон	Рисперидон	Сертиндол
Паркинсонизм / акатизия	+++	++	+	+	++	+	±	++	+	++	++	+
Поздняя дискинезия	+++	+	–	±	±	±	±	+	±	+	+	±
Судороги	+	+	–	+	–	±	++	±	±	+	+	±
ЗНС	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Удлинение интервала QT**	++	++	+	+++	+	++	+	+	++	++	++	+++
Антихолинергические побочные эффекты***	±	–	–	±	–	+	+++	–	++	+	+	–
Гипотония	+	–	–	+	±	++	++	+	++	+	++	++
Лейкопения / агранулоцитоз	+	–	–	–	+	±	+++	±	+	+	+	–
Гипергликемия	+	+	+	±	+	++	++	++	++	+	+	+
Увеличение массы тела	+	+	±	±	++	++	+++	+	+++	+	++	++
Гиперхолестеринемия	–	–	+	–	++	++	++	±	++	+	+	±
Гиперпролактинемия	+++	+++	–	+	–	–	–	+	++	+	+++	+
Повышение печеночных трансаминаз	+	+	+	+	++	++	+	+	++	–	+	+
Гиперседация	++	+	+	+	+	++	+++	++	++	–	++	±
Возбуждение / тревога	+	++	+	+	++	+	–	++	–	+	+	±

Примечания. * В основу таблицы положены официальные инструкции по применению препаратов. ** Все антипсихотические препараты в разной степени вызывают увеличение интервала QT, максимально этот побочный эффект выражен у зипрасидона и сертиндола, минимально у арипипразола, карипразина и луразидона. *** Антихолинергические побочные эффекты (тахикардия, сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, нарушение мочеиспускания, риск развития делирия).

Отсутствие побочного эффекта: ± – очень редко (менее 1/1000 случаев или гипотетически возможно); + – редко (не более 1/100 случаев); ++ – часто (не более 1/10 случаев); +++ – очень часто (более 1/10 случаев).

Особую проблему представляет лечение больных шизофренией, осложненной новой коронавирусной инфекцией, которые в связи с наличием тяжелых психических расстройств нуждаются в проведении психофармакотерапии [14, 15]. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме. Вирус способен поражать различные органы и системы организма, включая центральную нервную систему, через прямое инфицирование или посредством иммунного ответа организма [16, 17]. Таким образом, коронавирусная инфекция является безусловно патогенной мозговой вредностью, поскольку оказывает непосредственное негативное воздействие на морфологические структуры головного мозга. В последние месяцы поступили сообщения о появлении и распространении новых штаммов коронавирусной инфекции, обусловленных мутацией SARS-CoV-2. Среди пациентов с психическими расстройствами коронавирусная инфекция распространяется с большей скоростью, чем в здоровой популяции [18–20].

Поскольку в случае заболевания коронавирусом психотропные препараты будут применяться у пациентов с сопутствующей соматической и неврологической

патологией, важно учитывать соматотропные и нейротропные эффекты проводимой психофармакотерапии, определяющие риск развития тех или побочных эффектов и осложнений, а также возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия психотропных и соматотропных средств [21, 22]. Имеются сообщения, что назначение антипсихотиков может вызвать усиление явлений дыхательной недостаточности, особенно при их применении в высоких дозах, в результате седативного эффекта и экстрапирамидных симптомов, приводящих к нарушению подвижности грудной клетки и нарушению глотания [23, 24].

Хлорпромазин и клозапин могут вызывать угнетение дыхательного центра, особенно в высоких дозах и при сочетании с бензодиазепинами [26, 27]. Описаны единичные случаи угнетения дыхания и тяжелой гипотензии с риском внезапной смерти при сочетании клозапина с лоразепамом [28]. Назначение антипсихотиков больным с явлениями сердечной недостаточности в результате α_1 -адреноблокирующего эффекта может способствовать развитию гемодинамических нарушений и снижению артериального давления [29]. Среди антипсихотиков наибольший гипотензивный эффект выражен у хлорпромазина, левомепромазина, промазина, хлорпротиксена и клозапина [5]. Развитие ортостатической гипотензии сопряжено с падением

и травматизмом (повреждениями внутренних органов, переломами, в том числе шейки бедра, вывихами и гематомами). Вызванная приемом психотропных средств гипотензия может приводить к развитию приступов стенокардии [30].

С назначением антипсихотиков связывают более высокий риск развития сердечной патологии, в частности, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [31]. Антипсихотики как первого, так и второго поколения могут вызывать удлинение интервала QT. Удлинение интервала QT опасно тем, что может приводить к развитию желудочковой «пируэтной» тахикардии (torsades de pointes) с переходом к фибрилляции желудочков и внезапной смерти [32–34]. В наибольшей степени этот побочный эффект выражен у сертиндола, тиоридазина и зипрасидона [9, 35]. Так, при назначении тиоридазина интервал QT в среднем увеличивался на 35,6 мс, а зипрасидона – на 20,3 мс, в то время как галоперидол, рисперидон, кветиапин увеличивали этот показатель в среднем на 15 мс [36]. Наименьшим риском в этом отношении обладают арипипразол и луразидон [37]. Важно также учитывать, что хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир и азитромицин, которые назначают для лечения коронавирусной инфекции, способны удлинять интервал QT [22], поэтому комбинация этих препаратов с антипсихотиками противопоказана. Факторами риска удлинения интервала QT являются возраст старше 65 лет, использование диуретиков и электролитные нарушения [38]. При назначении антипсихотиков, удлиняющих интервал QT, особенно при наличии сердечной патологии, рекомендуется проводить повторные исследования концентрации калия и магния в плазме крови, а также регулярные электрокардиографические исследования. В случае увеличения интервала QT более чем на 25 % относительно нормальных показателей рекомендуется прекратить терапию или снизить дозу антипсихотика [35].

Многие антипсихотики обладают так называемыми факультативными цитопеническими свойствами и способны вызывать лейкопению, лимфопению, агранулоцитоз и тромбоцитопению [39, 40]. Отрицательное влияние антипсихотиков на гемопоэз связывают с аллергическими и токсическими механизмами [39]. Случаи развития агранулоцитоза были отмечены при лечении хлорпромазином, промазином, тиоридазином [5]. Однако наиболее часто развитие агранулоцитоза вызывает прием клозапина [41, 42]. Данные эпидемиологического исследования показали, что агранулоцитоз возникает примерно у 1 % пациентов, получающих клозапин, причем в 92 % случаев агранулоцитоз развивается в течение первых 20 дней с момента начала терапии. У пациентов в возрасте 50–60 лет вероятность развития агранулоцитоза в 15 раз выше, чем у лиц молодого возраста. Частота развития агранулоцитоза у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин, и не зависит от дозы препарата [39]. Риск агранулоцитоза возрастает при сочетании клозапина с калий-сберегающими мочегонными диуретиками (спиронолактон) и тиазидными диуретиками (дихлотиазид, гипотиазид), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), а также при

одновременном приеме с препаратами, повышающими концентрацию клозапина в плазме крови [43]. С использованием антипсихотиков также связывают более высокий риск развития тромбоза [31].

Важную роль в развитии побочных эффектов и осложнений могут играть неблагоприятные лекарственные взаимодействия психотропных средств и необоснованная полипрагмазия. Изучение больных с тяжелыми осложнениями психофармакотерапии, такими как злокачественный нейролептический синдром, тяжелый экстрапирамидный нейролептический синдром, психофармакологический делирий, находящихся на лечении в отделении реанимации психиатрической больницы № 1 г. Москвы, показало, что большинство пациентов до развития осложнения получали комбинированную психофармакотерапию, состоящую из трех и более препаратов. При этом имело место одновременное и необоснованное назначение антипсихотиков различных химических групп и классов и их сочетание с антидепрессантами [3].

В клинической фармакологии под полипрагмазией понимают одновременное назначение большого количества лекарственных средств для лечения одного или нескольких сопутствующих заболеваний [44]. Полипрагмазию определяют как малую при одновременном назначении 2–4 лекарственных средств, большую при использовании 5–9 лекарственных средств и чрезмерную при назначении 10 и более лекарственных средств [45]. Для оценки обоснованности применения фармакологических средств и борьбы с полипрагмазией используется индекс рациональности приема лекарственных средств (МАИ) [44, 46, 47].

Как показывает клиническая практика, большинство больных шизофренией получают комбинированную антипсихотическую психофармакотерапию [48]. При лечении сложных психопатологических синдромов, коморбидных состояниях, явлениях терапевтической резистентности антипсихотические средства назначают в комбинации с другими психотропными препаратами (антидепрессантами, транквилизаторами и нормотимиками). Кроме того, части пациентов, принимающих антипсихотики, могут быть назначены лекарственные средства для лечения сопутствующих соматических или неврологических заболеваний. Большинство таких комбинаций является терапевтически оправданным. Однако в ряде случаев из-за неблагоприятных лекарственных взаимодействий возможно снижение эффективности действия препаратов или развитие тяжелых побочных эффектов и осложнений в связи с замедлением скорости их метаболизма [49, 50]. Большинство лекарственных взаимодействий возникает на метаболическом уровне и связаны с активностью печеночных изоферментов цитохрома Р-450 (СYP). Отмечено, например, что у пациентов с недостаточной активностью изофермента СYP2D6 чаще развиваются тяжелые осложнения психофармакотерапии и, в частности, поздняя (тардивная) дискинезия [51]. В случае заболевания пациентов с шизофренией COVID-19 может возникнуть проблема лекарственных взаимодействий с различными соматотропными средствами, в том числе с антиретровирусными препаратами [52–54].

Практические рекомендации по лечению больных шизофренией с интолерантностью к психофармакотерапии

Можно выделить два подхода к лечению больных шизофренией с интолерантностью к антипсихотической терапии. К первому относится оптимизация проводимой психофармакотерапии, а ко второму – применение альтернативных нелекарственных методов лечения [2, 13].

Оптимизация психофармакотерапии предусматривает назначение антипсихотиков с учетом спектра их психотропной активности и характера вызываемых побочных эффектов, использование индивидуально переносимых дозировок, отказ от полипрагмазии. Поскольку в формировании интолерантности к психофармакотерапии у большинства больных шизофренией принимает участие резидуальная церебральная органическая недостаточность, в комплексе с психофармакотерапией следует назначать препараты нейрометаболического действия, антиоксиданты и ангиопротекторы. Их применение позволяет существенно повысить переносимость проводимой антипсихотической терапии и добиться положительного терапевтического эффекта.

При назначении антипсихотиков у больных шизофренией с COVID-19 необходимо выбирать препараты с минимально выраженными побочными эффектами, учитывать риск возможных неблагоприятных лекарственных взаимодействий, влияние их на соматическое состояние и по возможности корректировать дозировки в сторону их снижения. В период проведения антипсихотической терапии рекомендуется тщательно контролировать соматическое состояние больных, данные электрокардиографии и лабораторных показателей. Возобновление психофармакотерапии в полном объеме рекомендуется после устранения острых симптомов COVID-19 с нормализацией

температуры тела, функции дыхания и лабораторных показателей.

С целью предотвращения нежелательных побочных эффектов при комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия и избегать совместного назначения мощных ингибиторов или индукторов изоферментов CYP, принимающих участие в метаболизме препарата. Среди психотропных средств мощными ингибиторами CYP3A4 являются антидепрессанты флувоксамин и флуоксетин, а CYP2D6 – флуоксетин и пароксетин, а среди соматотропных средств – антибиотики макролиды и фторхинолоны, противомаларийные и противогрибковые средства.

Другим подходом в лечении больных шизофренией с интолерантностью к психофармакотерапии служит применение нефармакогенных методов лечения, к которым относится электросудорожная терапия (ЭСТ), транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и плазмаферез. Так, применение ЭСТ в сочетании с терапией клозапином или оланзапином позволяет добиться улучшения состояния больных шизофренией с резистентностью к психофармакотерапии в 70 % случаев [55]. Имеются указания на эффективность применения ТМС при лечении больных шизофренией с синдромом вербального псевдогаллюциноза [56]. Плазмаферез и экстракорпоральная гемосорбция также могут быть эффективны в лечении больных шизофренией с явлениями резистентности и интолерантности к психофармакотерапии. Положительный эффект достигается за счет уменьшения выраженности экстрапирамидных побочных эффектов и повышения чувствительности к антипсихотикам, приводящей к редукции галлюцинаторно-параноидной симптоматики [57, 58].

Учет изложенных выше терапевтических подходов позволяет предложить более эффективную стратегию лечения больных шизофренией с явлениями интолерантности к психофармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 12–13. – С. 45–49.
2. Малин Д.И. Современные подходы к лечению больных шизофренией с интолерантностью к психофармакотерапии // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 793–809.
3. Малин Д.И., Равилов Р.С. Распространенность, клиника, диагностика и терапия тяжелых осложнений психофармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 90–97.
4. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. – М.: Медицина, 1974. – 470 с.
5. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 207 с.
6. Нисс А.И., Трубкович М.Я., Сеид-Рзаев С.М. Повышенная чувствительность к психотропным препаратам и ее связь с церебральной органической недостаточностью // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1988. – Т. 88, вып. 5. – С. 114–119.
7. Гурович И.Я., Флейс Э.П. Хронический экстрапирамидный синдром как осложнение нейролептической терапии // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1969. – № 12. – С. 1862–1868.

REFERENCES

1. Mosolov S.N. Sovremenniy etap razvitiya psikhofarmakoterapii // Russkii meditsinskii zhurnal. – 2002. – T. 10, № 12–13. – S. 45–49.
2. Malin D.I. Sovremennye podkhody k lecheniyu bol'nykh shizofreniei s intolerantnost'yu k psikhofarmakoterapii // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 793–809.
3. Malin D.I., Ravilov R.S. Rasprostranennost', klinika, diagnostika i terapiya tyazhelykh oslozhnenii psikhofarmakoterapii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2014. – T. 24, № 4. – S. 90–97.
4. Avrutskii G.Ya., Gurovich I.Ya., Gromova V.V. Farmakoterapiya psikhicheskikh zabolevanii. – M.: Meditsina, 1974. – 470 s.
5. Malin D.I. Pobochnoe deistvie psikhotropnykh sredstv. – M.: Vuzovskaya kniga, 2000. – 207 s.
6. Niss A.I., Trubkovich M.Ya., Seid-Rzaev S.M. Povyshennaya chuvstvitel'nost' k psikhotropnym preparatam i ee svyaz' s tserebral'noi organicheskoi nedostatochnost'yu // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. – 1988. – T. 88, vyp. 5. – S. 114–119.
7. Gurovich I.Ya., Fleis E.P. Khronicheskii ekstrapiramidnyi sindrom kak oslozhnenie neurolepticheskoi terapii // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. – 1969. – № 12. – S. 1862–1868.

8. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии. Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1971. – 443 с.
9. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая терапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Теоретическая медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–62.
10. Горобец Л.Н. Диагностика, коррекция и профилактика нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией в условиях современной антипсихотической фармакотерапии рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 830–862.
11. Мосолов С.Н., Капилетти С. Г., Шафаренко А.А. Российское мультицентровое эпидемиологическое исследование по оценке нарушений обмена глюкозы и других проявлений метаболического синдрома у больных шизофренией рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Теоретическая медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 863–884.
12. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. – М.: Медицина, 1965. – 320 с.
13. Нисс А.И. Клиника и терапия шизофрении у больных с церебральной органической недостаточностью. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1990. – 34 с.
14. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Цукарзи Э.Э., Костюкова Е.Г. Особенности психофармакотерапии пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 34–39. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.18.69001>
15. Костюкова Е.Г., Малин Д.И., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Лекарственная терапия пациентов с психическими расстройствами, заболевших коронавирусной инфекцией (COVID-19): информационное письмо. – М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2020. – 16 с.
16. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). Симптомы, диагностика, лечение // BMJ Best Practice. – 2020. – Vol. 21 (December). – 282 p.
17. Временные методические рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 от 27.12.2021 г. // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: <http://nasci.ru/?id=68813> (дата обращения 12.08.2022).
18. Fagiolini A., Cuomo A., Frank E. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy // J Clin Psychiatry. – 2020. – No. 81. – Pp. 1–2. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.20com13357>
19. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (5). – С. 156–164. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051156>
20. Мосолов С.Н. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19 // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 26–33. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.53.59536>
21. Ostuzzi G., Papola D., Gastaldon Ch. et al. Safety of psychotropic medications in people with COVID-19: evidence review and practical recommendations // BMC Medicine. – 2020. – Vol. 18. – P. 291. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01757-w>
22. Bilbul M., PapanoneP., Kim A. et al. Psychopharmacology of COVID-19 // Psychosomatics. – 2020. – Vol. 61. – Pp. 411–427. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.006>
23. Schneider–Thoma J., Efthimiou O., Bighelli I. et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: a systematic review and meta-analysis // Lancet Psychiatry. – 2019. – Vol. 6 (9). – Pp. 753–765. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30223-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30223-8)
24. Wang M.T., Tsai C.L., Lin C.W. et al. Association between antipsychotic agents and risk of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (3). – Pp. 252–260. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3793>
25. Torbic H., Duggal A. Antipsychotics, delirium, and acute respiratory distress syndrome: what is the link? // Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 38 (4). – Pp. 462–469. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.2093>
26. Chan H.Y., Lai C.L., Lin Y.C. et al. Is antipsychotic treatment associated with risk of pneumonia in people with serious mental illness? The roles of severity of psychiatric symptoms and global functioning // J Clin Psychopharmacol. – 2019. – Vol. 39 (5). – Pp. 434–440. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001090>
27. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – М., 2003.
28. Bazire S. Drug interaction // Psychotropic Drug Directory (The professionals pocket handbook and aide memoire). Quay Books Division. – 2002. – Pp. 233–235.
29. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. 8-е изд., перераб. и доп. – М., 2007.
30. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. – М.: Медицина, 1988. – 265 с.
8. Gurovich I.Ya. Pobochnye efekty i oslozhneniya pri neurolepticheskoj terapii. Dis. ... d-ra med. nauk. – M., 1971. – 443 s.
9. Mosolov S.N., Kapiletti S.G., Tsukarzi E.E. Antipsikhoticheskaya terapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannyx k klinicheskim rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstrojstv. Teoreticheskaya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 11–62.
10. Gorobets L.N. Diagnostika, korrektsiya i profilaktika neuroendokrinnykh disfunktsii u bol'nykh shizofreniei v usloviyakh sovremennoi antipsikhoticheskoi farmakoterapii rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 830–862.
11. Mosolov S.N., Kapiletti S. G., Shafarenko A.A. Rossiiskoe multitsentrovoe epidemiologicheskoe issledovanie po otsenke narushenii obmena glyukozy i drugih proyavlenii metabolicheskogo sindroma u bol'nykh shizofreniei rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstrojstv. Teoreticheskaya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 863–884.
12. Zhislin S.G. Ocherki klinicheskoi psikiatrii. – M.: Meditsina, 1965. – 320 s.
13. Niss A.I. Klinika i terapiya shizofrenii u bol'nykh s tserebral'noi organicheskoi nedostatochnosti yu. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – L., 1990. – 34 s.
14. Mosolov S.N., Malin D.I., Tsukarzi E.E., Kostyukova E.G. Osobennosti psikhofarmakoterapii patsientov s koronavirusnoi infektsiei (SOVID-19) // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv. – 2020. – № 2. – S. 34–39. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.18.69001>
15. Kostyukova E.G., Malin D.I., Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Lekarstvennaya terapiya patsientov s psikhicheskimi rasstrojstvami, zabolevshikh koronavirusnoi infektsiei (COVID-19): informatsionnoe pis'mo. – M.: FGBU «NMITs PN im. V.P. Serbskogo» Minzdrava Rossii, 2020. – 16 s.
16. Koronavirusnaya bolezn' 2019 (SOVID-19). Simptomy, diagnostika, lechenie // BMJ Best Practice. – 2020. – Vol. 21 (December). – 282 p.
17. Vremennye metodicheskie rekomendatsiyami po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 14 ot 27.12.2021 g. // Ministerstvo zdoravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. – URL: <http://nasci.ru/?id=68813> (data obrashcheniya 12.08.2022).
18. Fagiolini A., Cuomo A., Frank E. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy // J Clin Psychiatry. – 2020. – No. 81. – Pp. 1–2. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.20com13357>
19. Mosolov S.N. Problemy psikhicheskogo zdorov'ya v usloviyakh pandemii COVID-19 // Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2020. – № 120 (5). – S. 156–164. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051156>
20. Mosolov S.N. Aktualnye zadachi psikiatricheskoi sluzhby v svyazi s pandemiei SOV-19 // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv. – 2020. – № 2. – S. 26–33. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.53.59536>
21. Ostuzzi G., Papola D., Gastaldon Ch. et al. Safety of psychotropic medications in people with COVID-19: evidence review and practical recommendations // BMC Medicine. – 2020. – Vol. 18. – P. 291. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01757-w>
22. Bilbul M., PapanoneP., Kim A. et al. Psychopharmacology of COVID-19 // Psychosomatics. – 2020. – Vol. 61. – Pp. 411–427. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.006>
23. Schneider–Thoma J., Efthimiou O., Bighelli I. et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: a systematic review and meta-analysis // Lancet Psychiatry. – 2019. – Vol. 6 (9). – Pp. 753–765. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30223-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30223-8)
24. Wang M.T., Tsai C.L., Lin C.W. et al. Association between antipsychotic agents and risk of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (3). – Pp. 252–260. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3793>
25. Torbic H., Duggal A. Antipsychotics, delirium, and acute respiratory distress syndrome: what is the link? // Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 38 (4). – Pp. 462–469. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.2093>
26. Chan H.Y., Lai C.L., Lin Y.C. et al. Is antipsychotic treatment associated with risk of pneumonia in people with serious mental illness? The roles of severity of psychiatric symptoms and global functioning // J Clin Psychopharmacol. – 2019. – Vol. 39 (5). – Pp. 434–440. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001090>
27. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vyp. IV. – M., 2003.
28. Bazire S. Drug interaction // Psychotropic Drug Directory (The professionals pocket handbook and aide memoire). Quay Books Division. – 2002. – Pp. 233–235.
29. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. 8-e izd., pererab. i dop. – M., 2007.
30. Raiskii V.A. Psikhotropnye sredstva v klinike vnutrennikh bolezn'ei. – M.: Meditsina, 1988. – 265 s.

31. Papola D., Ostuzzi G., Gastaldon C. et al. Antipsychotic use and risk of life threatening medical events: umbrella review of observational studies // *Acta Psychiatr Scand.* – 2019. – Vol. 140 (3). – Pp. 227–243. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.13066>
32. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13 (2). – Pp. 128–132.
33. Warner J., Barnes T., Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 93 (4). – Pp. 311–313. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb10653.x>
34. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1774–1782. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1774>
35. Дробижев М.Д. Кардиологические аспекты проблемы переносимости и безопасности нейролептики // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2004. – № 2. – С. 60–68.
36. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci.* – 1978. – Vol. 67 (2). – Pp. 155–157. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600670208>
37. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M. et al. QT prolongation, torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update // *Psychosomatics.* – 2018. – Vol. 59. – Pp. 105–122. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.10.009>
38. Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – Pp. 1048–1052. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02035-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02035-3)
39. Сливак Л. И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психофармакотерапии. – Л.: Медицина, 1988. – 168 с.
40. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. 7-е изд., перераб. и доп. – М., 2006.
41. Lieberman J.A. Maximizing clozapine therapy: managing side effects // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, Suppl. 3. – Pp. 38–43.
42. Iqbal M.M., Rahman A., Husain Z. et al. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management // *Ann Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 15. – Pp. 33–39. – DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1023228626309>
43. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – Вып. XIII. – М.: Видокс, 2012. – 968 с.
44. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2016. – № 3. – С. 78–82.
45. Jyrkka J., Enlund H., Korhonen M. et al. Polypharmacy Status as an Elderly Population // *Drugs and Aging.* – 2009. – Vol. 26 (12). – Pp. 1039–1048. – DOI: <https://doi.org/10.2165/11319530-000000000-00000>
46. Hanlon J.T., Schmadler K.E., Samsa G.P. et al. A method for assessing drug therapy appropriateness // *Clin Epidemiol.* – 1992. – Vol. 45 (10). – Pp. 1045–1051. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-c](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-c)
47. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Рывкин П.В. Оценка рациональности применения психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией на этапе стационарного лечения // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 2. – С. 27–32. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003>
48. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // *Новые достижения в терапии психических заболеваний.* – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2002. – С. 47–81.
49. Мосолов С.Н. Малин Д.И. Рывкин П.В. Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № S1. – С. 2–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
50. Малин Д.И. Рывкин П.В. Клинические значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения // *Современная терапия психических расстройств.* – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.005>
51. Kapitany T., Meszaros K., Lenzinger E. et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (cyp2d6) and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 32. – Pp. 101–116. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(98\)00038-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(98)00038-3)
52. Liverpool Drug Interaction Group // *Interactions with Experimental COVID-19 Therapies.* – 2020. – 9 April.
53. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T. and Peckham A.M. Drug-drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – Pp. 1–26. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291800113X>
54. Малин Д.И., Рывкин П.В., Петрова З.В. Лекарственные взаимодействия психотропных средств у больных шизофренией и аффективными расстройствами с COVID-19 // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2022. – № 2. – С. 79–91.
31. Papola D., Ostuzzi G., Gastaldon C. et al. Antipsychotic use and risk of life threatening medical events: umbrella review of observational studies // *Acta Psychiatr Scand.* – 2019. – Vol. 140 (3). – Pp. 227–243. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.13066>
32. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13 (2). – Pp. 128–132.
33. Warner J., Barnes T., Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 93 (4). – Pp. 311–313. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb10653.x>
34. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1774–1782. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1774>
35. Дробижев М.Д. Кардиологические аспекты проблемы переносимости и безопасности нейролептики // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2004. – № 2. – С. 60–68.
36. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci.* – 1978. – Vol. 67 (2). – Pp. 155–157. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600670208>
37. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M. et al. QT prolongation, torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update // *Psychosomatics.* – 2018. – Vol. 59. – Pp. 105–122. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.10.009>
38. Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – Pp. 1048–1052. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02035-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02035-3)
39. Spivak L. I., Raikii V.A., Vilenskii B.S. Oslozhneniya psikhofarmakoterapii. – L.: Meditsina, 1988. – 168 s.
40. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. 7-e izd., pererab. i dop. – M., 2006.
41. Lieberman J.A. Maximizing clozapine therapy: managing side effects // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, Suppl. 3. – Pp. 38–43.
42. Iqbal M.M., Rahman A., Husain Z. et al. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management // *Ann Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 15. – Pp. 33–39. – DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1023228626309>
43. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – Vyp. XIII. – M.: Vidoks, 2012. – 968 c.
44. Sychev D.A., Sosnovskii E.E., Otdelenov V.A. Indeks ratsionalnosti primeneniya lekarstvennogo sredstva kak metod bor'by s polipragmaziey // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* – 2016. – № 3. – S. 78–82.
45. Jyrkka J., Enlund H., Korhonen M. et al. Polypharmacy Status as an Elderly Population // *Drugs and Aging.* – 2009. – Vol. 26 (12). – Pp. 1039–1048. – DOI: <https://doi.org/10.2165/11319530-000000000-00000>
46. Hanlon J.T., Schmadler K.E., Samsa G.P. et al. A method for assessing drug therapy appropriateness // *Clin Epidemiol.* – 1992. – Vol. 45 (10). – Pp. 1045–1051. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-c](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-c)
47. Malin D.I., Bulatova D.R., Ryvkin P.V. Otsenka ratsionalnosti primeneniya psikhofarmakoterapii u bolnykh paranoidnoi shizofreniei na etape statsionarnogo lecheniya // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2022. – № 2. – S. 27–32. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003>
48. Mosolov S.N. Polveka neurolepticheskoi terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi // *Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zaboлевanii.* – M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2002. – S. 47–81.
49. Mosolov S.N. Malin D.I. Ryvkin P.V. Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodeistviya preparatov, primenyaemykh v psikhiatricheskoi praktike // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2019. – № S1. – S. 2–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
50. Malin D.I. Ryvkin P.V. Klinicheskie znachimye lekarstvennye vzaimodeistviya pri lechenii antipsikhotikami drugogo pokoleniya // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2021. – № 2. – S. 36–45. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.005>
51. Kapitany T., Meszaros K., Lenzinger E. et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (cyp2d6) and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 32. – Pp. 101–116. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(98\)00038-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(98)00038-3)
52. Liverpool Drug Interaction Group // *Interactions with Experimental COVID-19 Therapies.* – 2020. – 9 April.
53. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T. and Peckham A.M. Drug-drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – Pp. 1–26. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291800113X>
54. Malin D.I., Ryvkin P.V., Petrova Z.V. Lekarstvennye vzaimodeistviya psikhotropnykh sredstv u bolnykh shizofreniei i affektivnymi rasstroistvami s COVID-19 // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatrya.* – 2022. – № 2. – S. 79–91.

55. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Мосолов С.Н. Клинические предикторы эффективности применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 11–19. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.002>
56. Потاپов И.В., Цукарзи Э.Э. Мосолов С.Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при резистентном вербальном галлюцинозе // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2014. – № 1. – С. 23–33.
57. Малин Д.И. Плазмаферез в психиатрии и наркологии. – М.: Спутник, 1997. 163 с.
58. Малин Д.И. Козырев В.В. Клинико-патогенетические зависимости при экстракорпоральной гемосорбции у больных параноидной шизофренией с резистентностью к психофармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2002. – № 1. – С. 58–62.
55. Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Mosolov S.N. Klinicheskie prediktory effektivnosti primeneniya elektrosudorozhnoi terapii pri terapevticheski rezistentnoi shizofrenii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2021. – № 2. – S. 11–19. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.002>
56. Potapov I.V., Tsukarzi E.E. Mosolov S.N. Primenenie transkraniialnoi magnitnoi stimulyatsii pri rezistentnom verbalnom gallyutsinoze // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii. – 2014. – № 1. – S. 23–33.
57. Malin D.I. Plazmaferez v psikiatrii i narkologii. – M.: Sputnik, 1997. 163 s.
58. Malin D.I. Kozyrev V.V. Kliniko-patogeneticheskie zavisimosti pri ekstrakorporalnoi gemosorbtsii u bolnykh paranoidnoi shizofreniei s rezistentnost'yu k psikhofarmakoterapii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2002. – № 1. – S. 58–62.

Сравнительная валидность моделей первичных и персистирующих негативных симптомов при проведении антипсихотической терапии у больных шизофренией

Э.Э. Цукарзи

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены современные подходы к систематике и диагностике негативной симптоматики при шизофрении. Основное внимание уделено дифференциации первичных и вторичных негативных симптомов, а также спецификации выявляемых негативных симптомов при обострении психотической симптоматики и в стабильном состоянии пациентов. В качестве отдельного вопроса рассмотрены критерии эффективности терапии преобладающей негативной симптоматики и количественные показатели минимального клинического улучшения. Представлен анализ результатов объединенных баз данных исследований карипразина у больных шизофренией с персистирующей негативной симптоматикой. Показано, что для оценки преобладающей негативной симптоматики предпочтительно использовать домен негативных симптомов шкалы PANSS с возможностью дополнения их оценкой по шкалам BNSS и CAINS. Минимальное клиническое улучшение у пациентов с преобладающей негативной симптоматикой регистрируется при редукции суммарного балла по подшкале негативных симптомов в диапазоне от 7,3 до 18,5 %.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, негативные симптомы, карипразин, шкала позитивных и негативных симптомов (PANSS), критерии эффективности терапии негативной симптоматики, минимальное клиническое улучшение

КОНТАКТ: Цукарзи Эдуард Эдуардович, tsukarzi.e@serbsky.ru, ORCID: 0000-0002-5443-3405

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Э.Э. Цукарзи Сравнительная валидность моделей первичных и персистирующих негативных симптомов при проведении антипсихотической терапии у больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 11–15. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.88.32.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Negative Symptoms in Schizophrenia: Assessment Approaches

E.E. Tsukarzi

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

The review article presents modern approaches to the systematics and diagnosis of negative symptoms in schizophrenia. Special attention is paid to the differentiation of primary and secondary negative symptoms, as well as the specification of negative symptoms detected during exacerbation of psychotic symptoms and with a predominance of negative symptoms. As a separate issue, criteria for the effectiveness of therapy for predominantly negative symptoms and quantitative indicators of minimal clinical improvement are considered. An analysis of the results of two studies conducted on the pooled database of studies of cariprazine in patients with schizophrenia with persistent negative symptoms is presented. Assessment of the predominantly negative symptoms is preferable to use the domain of negative symptoms of the PANSS scale, with the possibility of supplementing them with the BNSS and CAINS scales. Minimal clinical improvement in patients with predominantly negative symptoms is recorded with a reduction in the total score on the subscale of negative symptoms in the range from 7.3 to 18.5 %.

KEY WORDS: schizophrenia, negative symptoms, cariprazine, Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), minimum clinically important change of negative symptoms

CONTACT: Tsukarzi E.E., tsukarzi.e@serbsky.ru, ORCID: 0000-0002-5443-3405

CITATION: Tsukarzi E.E. Negative Symptoms in Schizophrenia: Assessment Approaches // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 4. – Pp. 11–15. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.88.32.002 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: author declare no conflict of interest.

Негативные симптомы (НС) являются неотъемлемой частью клинических проявлений шизофрении. Для них характерен более длительный период формирования, как правило, с развитием еще на этапе продрома. Появление НС сопровождается высоким риском развития шизофрении. Именно НС в большей степени ответственны за снижение уровня социального функционирования пациентов и другие негативные проявления бремени шизофрении, включающие низкую трудоспособность и нарушение социальных связей [1–3]. Кроме того, у пациентов с выраженными НС наблюдается менее благоприятное течение заболевания с более редкими и менее качественными ремиссиями [1, 2]. Наконец, проявления НС, в отличие от психотических симптомов, не могут спонтанно редуцироваться в течение болезни и слабо реагируют на терапию. Пациенты с преобладающими в клинической картине негативными симптомами обычно самостоятельно не обращаются за медицинской помощью, а при этом сами врачи-психиатры далеко не всегда пытаются лечить НС, считая терапию малоперспективной [4].

В последние годы повсеместно используется термин «персистирующие негативные симптомы» (ПНС) по отношению к клиническим вариантам течения шизофрении с преобладанием негативных расстройств. Согласно определению, персистирующей считается негативная симптоматика со средней либо высокой степенью ее тяжести на протяжении шести месяцев и более при отсутствии или минимальной выраженности позитивных и депрессивных симптомов, а также псевдопаркинсонизма [1, 2]. Кроме того, необходимым диагностическим условием является существенное нарушение социального функционирования пациента именно за счет тяжести негативных симптомов при одновременной стабильности либо отсутствии психотических расстройств. Диагностика ПНС основывается на трех критериях: 1) наличие клинически стабильного негативного синдрома в течение минимум трех месяцев до психиатрической оценки; 2) выраженность НС более 24 баллов по подшкале негативных симптомов PANSS; 3) слабая выраженность (менее 4 баллов) по пунктам шкалы PANSS симптомов «психомоторное возбуждение», «гиперактивность», «враждебность», «подозрительность», «негативизм» и «снижение контроля побуждений» [1, 5].

Кроме того, в качестве отдельных категорий выделяют выраженные или преобладающие НС и доминирующие негативные симптомы (ДНС). Как преобладающие НС расцениваются в случаях, когда при оценке по шкале PANSS регистрируется отрицательный композитный индекс с преобладанием суммарного балла по негативной шкале над суммарным баллом позитивной. Критерии ДНС являются более сложными и включают в себя обязательное наличие трех негативных симптомов умеренной степени выраженности (не менее 4 баллов) или двух тяжелых (не менее 5 баллов) также при отрицательном композитном индексе при оценке по шкале PANSS. К другим необходимым критериям относятся следующие условия: суммарный балл по подшкале нега-

тивных симптомов PANSS должен быть не менее 21, а аналогичный показатель по подшкале позитивных симптомов PANSS – не более 19 баллов [1, 3].

Негативные симптомы присутствуют более чем у половины пациентов с шизофренией, а распространенность ПНС после первого психотического эпизода составляет 11–37 % [6, 7].

Негативные симптомы могут являться как первичными симптомами болезни, так и вторичными. В последнем случае их развитие обусловлено рядом различных факторов: бредовыми переживаниями, депрессией, побочными явлениями нейролептической терапии (прежде всего, акинезией и седацией), а также средовыми воздействиями (длительная госпитализация и другие психосоциальные факторы). Очевидно, что дифференциация первичных и вторичных негативных симптомов принципиальна для назначения обоснованной терапии. Вместе с тем на практике выяснить это с применением только клинического метода не всегда возможно. В актуальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению шизофрении в качестве дополнительного диагностического инструмента в данных случаях предлагается использовать шкалы [8]. Клиническую оценку рекомендуется дополнять применением шкалы Калгари для оценки депрессии при шизофрении и шкалы SAS для оценки экстрапирамидных побочных эффектов [6–8]. Кроме того, для диагностики НС предлагается использовать шкалу оценки позитивных и негативных синдромов PANSS и шкалу оценки негативных симптомов BNSS [9, 10].

Применение в современных клинических рекомендациях одновременно двух инструментов оценки, основанных на различающихся концептуальных подходах к структурированию НС при шизофрении, отражает известную сложность их феноменологической спецификации. Существующие различные модели НС подтверждают их структурную обособленность от других симптомов шизофрении и многомерность [1]. Тем не менее в многомерной структуре НС выделяют два основных фактора. Они обозначены как экспрессивный и мотивационный. Экспрессивный фактор включает в себя такие симптомы, как эмоциональное уплощение и обеднение речи, тогда как к мотивационному фактору относятся апатия, абулия и ангедония [1]. Предполагается, что данные факторы имеют «привязку» к отдельным нейробиологическим субстратам и, соответственно, оказывают различное влияние на повседневную жизнь пациента [13]. Так, экспрессивный фактор в большей степени определяет повседневное нейropsychологическое функционирование, в то время как мотивационный фактор оказывает прямое влияние на функциональные исходы при шизофрении [13, 14].

Развитие концепции НС явилось своеобразным триггером для проведения специальных исследований, в том числе направленных на уточнение чувствительности существующих диагностических и оценочных инструментов. Отметим, что одним из открытых вопросов является возможность оценки первичных НС при обострении психотической симптоматики.

В одном из недавних исследований был проведен отдельный сетевой анализ объединенных баз данных четырех клинических исследований карипразина у 2193 пациентов с обострением шизофрении и у 460 пациентов с ПНС [11–13]. Были проанализированы связи между отдельными пунктами шкалы PANSS и дана оценка того, насколько хорошо сетевой анализ поддерживает чувствительность и валидность пятифакторной модели шизофрении Мора [14] и двухфакторной модели негативных симптомов Хана [15], а также определены наиболее важные симптомы в двух популяциях.

Было выявлено, что негативные симптомы у пациентов с обострением шизофрении коррелируют с другими симптомами PANSS, тогда как эти же негативные симптомы не коррелируют с другими симптомами PANSS у пациентов с ПНС. Двумя наиболее центральными симптомами (с наибольшей силой связи) были бред и отказ от сотрудничества у пациентов с острой фазой, а также враждебность и бред у пациентов с ПНС.

Модель Хана, состоящая из мотивационных и экспрессивных факторов НС, показала менее четкие связи в отличие от пятифакторной модели Мора. В популяции пациентов с обострением психотической симптоматики мотивационные и экспрессивные факторы были визуально распознаны, хотя они не были четко разделены. В популяции ПНС экспрессивные и мотивационные факторы модели Хана не различались, поскольку все пункты негативной подшкалы PANSS, за исключением N5 (нарушения абстрактного мышления), скорее располагались как отдельные элементы, тогда как пункты «моторная заторможенность» (G7) и «активная социальная устранимость» (G16) были более тесно связаны с сетью. Моторная заторможенность (G7) была положительно связана с враждебностью (P7) и отрицательно связана с бредом (P1).

Очевидно, что применение фармакотерапии для лечения НС предполагает проведение оценки эффективности лечения, в том числе квантифицированной с использованием оценочных шкал. Как известно, минимальным клинически значимым улучшением (МКУ) по шкале PANSS является редукция суммарного балла на 20 % и более [4, 9]. В более позднем исследовании, проведенном на достаточно разнородной базе данных исследования CATIE, МКУ соответствовало редукции общего балла по шкале PANSS на 34 % [13]. Этот показатель был получен путем анализа и сопоставления показателей шкалы PANSS с улучшением на один шаг, оцениваемое по шкале Глобального клинического впечатления — статус (CGI-S) [13]. Однако изначально значение МКУ было выделено для оценки больных с психотическими обострениями и не может быть автоматически экстраполировано на пациентов с ПНС. В проведенном позднее анализе Leucht at al. у пациентов с преобладающими НС было выявлено, что МКУ при оценке по фактору НС PANSS соответствует редукции на 27 % для шкалы CGI-I (улучшение) и на 41 % для CGI-S (статус) [13]. С клинических позиций эти данные вызывают закономерные вопросы по причине известной устойчивости первичной негативной

симптоматики по отношению к терапевтическим вмешательствам.

В другом недавно проведенном исследовании были получены более низкие показатели МКУ. Было выявлено, что изменение общего балла подшкалы НС PANSS в диапазоне от 7,3 до 18,5 % соответствует определению МКУ у больных шизофренией с ПНС [19].

Интересно, что оба упомянутых исследования были проведены в разное время на одном и том же клиническом материале [13]. Им стала исследовательская база данных 26-недельного двойного слепого сравнительного исследования карипразина (4,5 мг/сут) и рисперидона (4 мг/сут), в которое было включено 454 пациента [14]. Дизайн исследования предполагал тщательное выявление возможных вторичных негативных симптомов путем оценки на всем протяжении симптомов депрессии (шкала депрессии Калгари для шизофрении), неврологических побочных эффектов (шкала Симпсона – Анггуса, шкала аномальных непроизвольных движений и шкала оценки акатизии Барнса) и позитивных симптомов (фактор PANSS для позитивных симптомов PANSS).

Отличительный принцип проведенного анализа Czobor P. et al. заключался в первоочередном определении самого раннего случая клинического улучшения и его оценки по фактору НС PANSS. Также отдельно определяли разницу между изменением PANSS, связанным с первым случаем улучшения, и последующими изменениями PANSS. Таким образом, вторая оценка представляла собой метод среднего балла Редельмайера и Лорига, который показывает разницу в баллах группы «немного лучше» минус балл «примерно такой же» группы и также выражается в исходных единицах шкалы [14]. С помощью метода максимального индекса Юдена было определено, что снижение на 3 пункта и более суммарного балла подшкалы НС PANSS по сравнению с фоновыми показателями является пороговым значением, отделяющим минимальное улучшение от неизменного состояния.

Обсуждение

Представленные данные исследований подтверждают известные сложности верификации и оценки первичной негативной симптоматики у пациентов с шизофренией на разных этапах течения и при различных клинических вариантах заболевания. Эти трудности определяют потребность в дополнении клинического метода психометрическими инструментами. Ими в данном случае являются шкалы оценки, позволяющие привести более точную спецификацию НС. Очевидно, что в настоящее время мы не имеем в арсенале универсального инструмента для оценки НС, в отличие, например, от шкалы Калгари для депрессии при шизофрении и шкал для неврологических побочных эффектов. Шкала PANSS и ее пятифакторная модель в большей степени реализуется у пациентов с психотическими обострениями. Анализ оцениваемых НС по шкале PANSS при обострении шизофрении выявляет связи

с другими симптомами и таким образом позволяет расценивать их в основном как вторичные [13]. Эти данные в значительной мере согласуются с клиническими реалиями.

Анализ использования шкалы PANSS в группе ПНС показывает, что выявляемые НС не связаны с другими симптомами шизофрении [13]. Также анализ не обнаруживает устойчивых внутренних связей и между ними. Все это позволяет рассматривать их в качестве первичных НС и подтверждает их многомерность. В целом анализ последних исследований показывает преимущество пятифакторной модели НС по сравнению с двухфакторной моделью. Однако сетевой анализ PANSS в меньшей степени показал ее валидность в популяции пациентов с ПНС.

Таким образом, анализ результатов последних исследований показывает, что для более точной оценки первичных НС, а также их динамики предпочтительно одновременно использовать базовую и дополнительную шкалы. Базовым инструментом может служить фактор НС шкалы PANSS с возможностью дополнения их оценкой по шкалам BNSS и CAINS [10, 16]. Двухфакторная модель, реализованная в первую очередь в шкале BNSS, может быть применена для проведения дифференциации первичных и вторичных НС [13, 17].

Оценка эффективности лечения НС сопряжена с выявлением МКУ. В настоящее время вопрос о сроках проведения оценки эффективности лечения НС и о его количественных показателях остается открытым. До недавнего времени эта оценка в принципе не входила в число показателей оценки качества терапии. Полученные в последнем исследовании показатели МКУ для больных шизофренией с ПНС распределяются в диапазоне от 7,3 до 18,5 % снижения суммарного балла по негативной подшкале PANSS. Данные показатели, выделенные на основании проведенного анализа, оказались ниже аналогичных, полученных ранее [13]. Отметим, что в эти исследования включались неоднородные группы пациентов, а фактор времени терапии также не принимался во внимание. Несомненно, полученные показатели в большей степени соотносятся с клиническими реалиями, поскольку первичные НС являются достаточно трудной мишенью и медленно реагируют на терапевтические вмешательства.

Известным ограничением анализируемых данных являются меньшие размеры групп пациентов с ПНС по сравнению с аналогичными мультицентровыми исследованиями больных шизофренией с другими клиническими проявлениями. Конечно, это связано с более редкой встречаемостью таких случаев в популяции больных шизофренией. К другим ограничениям следует отнести то, что в части

представленных исследований для оценки НС использовали только одну шкалу PANSS. Известно, что в шкале PANSS нет пункта, позволяющего оценить ангедонию, один из ключевых НС [17–20]. Наконец, для анализа в одном из исследований была выбрана пятифакторная модель Мора шкалы PANSS, являющаяся одной из нескольких существующих моделей (пятифакторная модель Мардера, стены и др.). Большинство моделей поддерживаются пятифакторной структурой PANSS, выделяющей домены позитивных, негативных симптомов, когнитивных, аффективных нарушений и враждебности/агрессии. Отличительной особенностью модели Мора служит принцип проведения кластерного анализа симптомов внутри домена и между отдельными факторами, позволяющий, по мнению авторов, прогнозировать один из восьми вариантов исходов заболевания [14]. Еще одним возможным ограничением является то, что во всех исследованиях непосредственную оценку состояния проводил психиатр, тогда как самооценка пациентом своего состояния не предусматривалась.

Заключение

Одним из важных аспектов работы психиатра постепенно становится применение клинических психометрических шкал в повседневной работе. Это позволяет перевести некоторые описательные категории в количественные показатели и более точно оценивать терапевтическую динамику симптоматики. В ряде случаев клинические шкалы служат дополнительным и важным диагностическим инструментом. Это в полной мере относится к спецификации первичной и вторичной НС на различных этапах заболевания. Представленный анализ баз данных исследований у пациентов с преобладающими НС показал очевидные сложности разграничения первичных и вторичных НС, особенно у пациентов с обострением психотической симптоматики. Для более точной квалифицированной оценки НС целесообразно использовать одновременно несколько инструментов оценки. Такими инструментами являются негативный домен пятифакторной модели PANSS, а также шкалы BNSS или CAINS. Наконец, важной особенностью проанализированных исследований является то, что они были проведены на обширной базе данных по применению у пациентов с ПНС карипразина – препарата, хорошо изученного и показывающего высокую эффективность у этой группы пациентов. Представленные исследования помогут сформировать более точное представление об оптимальной тактике клинической оценки и ведения больных шизофренией с ПНС.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Galderisi S., Bucci P., Mucci A. et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 147 (1). – Pp. 157–162. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.020>
- Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
- Strauss G.P., Horan W.P., Kirkpatrick B. et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: Avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome // *J Psychiatr Res.* – 2013. – Vol. 47 (6). – Pp. 783–790. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.015>
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
- Millan M.J., Andrieux A., Bartzokis G. et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15 (7). – Pp. 485–515. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
- Kirkpatrick B. Developing Concepts in Negative Symptoms: Primary vs Secondary and Apathy vs Expression // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (suppl. 1). – Pp. 3–7. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.13049su1c.01>
- Mucci A., Merlotti E., Uçok A. et al. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases // *Schizophr Res.* – 2017. – Vol. 186. – Pp. 19–28. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.014>
- Еричев А.Н., Лутова Н.Б., Масленников Н.В., Мосолов С.Н., Оленева Е.В., Пасуев О.О., Цукарзи Э.Э., Шмуклер А.Б. Шизофрения Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание / Минздрав РФ. – М., 2021. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Bucci P., Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms // *Curr Opin Psychiatry.* – 2017. – Vol. 30 (3). – Pp. 201–208. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000322>
- Falkai P., Dombi Z.B., Acsai K. et al. The efficacy and safety of cariprazine in the early and late stage of schizophrenia: a post-hoc analysis of 3 randomised, placebo-controlled trials // *CNS Spectrums.* – 2021. – Dec. 10. – Pp. 1–8. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852921000997>
- Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10074). – Pp. 1103–1113. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
- Demyttenaere K., Leenaerts N., Correll C.U. et al. Disentangling the symptoms of schizophrenia: Network analysis in acute phase patients and in patients with predominant negative symptoms // *Eur Psychiatry.* – 2021. – Vol. 65 (1). – Pp. 1–27. – DOI: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2241>
- Mohr P., Cheng C., Claxton K. et al. The heterogeneity of schizophrenia in disease states // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 71 (1). – Pp. 83–95. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.11.008>
- Khan A., Liharska L., Harvey P. et al. Negative symptom dimensions of the positive and negative syndrome scale across geographical regions: implications for social, linguistic, and cultural consistency // *Innov Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 14 (11–2). – Pp. 30–40. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby016.387>
- Kring A., Gur R., Blanchard J. et al. The clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170 (2). – Pp. 165–172. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010109>
- Blanchard J., Cohen A. The Structure of Negative Symptoms Within Schizophrenia: Implications for Assessment // *Schizophrenia Bulletin.* – 2006. – Vol. 32 (2). – Pp. 238–245. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj013>
- Mucci A., Vignapiano A., Bitter I. et al. A large European, multicenter, multinational validation study of the Brief Negative Symptom Scale // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2019. – Vol. 29 (8). – Pp. 947–959.85. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.05.006>
- Czobor P., Sebe B., Leucht S. et al. What is the minimum clinically important change in negative symptoms of schizophrenia? PANSS based post hoc analyses of a phase III clinical trial // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 816339. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.816339>
- Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 2. – С. 2–10. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.26.17.001>
- Galderisi S., Bucci P., Mucci A. et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 147 (1). – Pp. 157–162. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.020>
- Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
- Strauss G.P., Horan W.P., Kirkpatrick B. et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: Avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome // *J Psychiatr Res.* – 2013. – Vol. 47 (6). – Pp. 783–790. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.015>
- Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroistv. – M.: Novyi tsvet, 2001. – 238 s.
- Millan M.J., Andrieux A., Bartzokis G. et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15 (7). – Pp. 485–515. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
- Kirkpatrick B. Developing Concepts in Negative Symptoms: Primary vs Secondary and Apathy vs Expression // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (suppl. 1). – Pp. 3–7. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.13049su1c.01>
- Mucci A., Merlotti E., Uçok A. et al. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases // *Schizophr Res.* – 2017. – Vol. 186. – Pp. 19–28. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.014>
- Erichev A.N., Lutova N.B., Maslennikov N.V., Mosolov S.N., Oleneva E.V., Papsuev O.O., Tsukarzi E.E., Shmukler A.B. Shizofreniya Klinicheskie rekomendatsii. Vzroslye. Elektronnoe izdanie / Minzdrav RF. – M., 2021. – 134 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Bucci P., Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms // *Curr Opin Psychiatry.* – 2017. – Vol. 30 (3). – Pp. 201–208. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000322>
- Falkai P., Dombi Z.B., Acsai K. et al. The efficacy and safety of cariprazine in the early and late stage of schizophrenia: a post-hoc analysis of 3 randomised, placebo-controlled trials // *CNS Spectrums.* – 2021. – Dec. 10. – Pp. 1–8. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852921000997>
- Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10074). – Pp. 1103–1113. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
- Demyttenaere K., Leenaerts N., Correll C.U. et al. Disentangling the symptoms of schizophrenia: Network analysis in acute phase patients and in patients with predominant negative symptoms // *Eur Psychiatry.* – 2021. – Vol. 65 (1). – Pp. 1–27. – DOI: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2241>
- Mohr P., Cheng C., Claxton K. et al. The heterogeneity of schizophrenia in disease states // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 71 (1). – Pp. 83–95. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.11.008>
- Khan A., Liharska L., Harvey P. et al. Negative symptom dimensions of the positive and negative syndrome scale across geographical regions: implications for social, linguistic, and cultural consistency // *Innov Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 14 (11–2). – Pp. 30–40. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby016.387>
- Kring A., Gur R., Blanchard J. et al. The clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170 (2). – Pp. 165–172. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010109>
- Blanchard J., Cohen A. The Structure of Negative Symptoms Within Schizophrenia: Implications for Assessment // *Schizophrenia Bulletin.* – 2006. – Vol. 32 (2). – Pp. 238–245. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj013>
- Mucci A., Vignapiano A., Bitter I. et al. A large European, multicenter, multinational validation study of the Brief Negative Symptom Scale // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2019. – Vol. 29 (8). – Pp. 947–959.85. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.05.006>
- Czobor P., Sebe B., Leucht S. et al. What is the minimum clinically important change in negative symptoms of schizophrenia? PANSS based post hoc analyses of a phase III clinical trial // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 816339. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.816339>
- Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Algoritm terapii pervichnoi negativnoi simptomatiki pri shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2020. – № 2. – С. 2–10. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.26.17.001>

Профилактика нарастания когнитивного дефицита при синдроме мягкого когнитивного снижения у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное мультидисциплинарное исследование

Н.Д. Селезнева, И.Ф. Рощина, С.И. Гаврилова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценка влияния долговременной курсовой терапии актовегином на динамику показателей когнитивного функционирования у кровных родственников больных болезнью Альцгеймера (БА) с когнитивными расстройствами, соответствующими синдрому мягкого когнитивного снижения (МКС), по сравнению с динамикой когнитивного функционирования в группе родственников с МКС, не получавших за тот же период (57 месяцев) прокогнитивной терапии.

Участники исследования. Когорта из 44 родственников 1-й степени родства больных БА с синдромом МКС (в английской транскрипции MCI – Mild cognitive impairment, рубрика МКБ–10 F06.7) и 42 родственника с МКС, не получавших лечения.

Дизайн исследования: проспективное мультидисциплинарное исследование терапевтической динамики показателей когнитивного функционирования в группе родственников с синдромом МКС, получивших на протяжении 4 лет и 9 месяцев четыре курса трехмесячной пероральной терапии актовегином в суточной дозе 600 мг, разделенной на три приема по 200 мг, по сравнению с динамикой когнитивного функционирования в группе нелеченных родственников.

Методы: клиничко-психопатологический, психометрический, нейропсихологический, статистический.

Результаты. Подтверждена эффективность четырех повторных курсов терапии актовегином, проводившейся с периодичностью 1,5 года, у родственников 1-й степени родства больных БА с синдромом МКС. Ни в одном случае у пролеченных пациентов не отмечено ухудшения когнитивного функционирования. По шкале общего клинического впечатления (шкала CGI-I), к окончанию наблюдения более чем у половины получавших терапию пациентов (63,6 %) отмечено умеренное и минимальное улучшение. Установлено значимое улучшение по всем когнитивным шкалам и тестам исходных среднегрупповых оценок после каждого курса терапии. В группе родственников с МКС, не получавших терапию в течение того же периода, установлено значимое ухудшение оценок по всем шкалам и тестам уже через 21 месяц наблюдения. К окончанию периода наблюдения по шкале CGI-I в 50,0 % случаев отмечалось выраженное ухудшение, соответствующее деменции, обусловленной БА.

Заключение. Выраженный позитивный терапевтический ответ на курсовую терапию актовегином является основанием для проведения повторных курсов терапии актовегином с частотой один курс в 1,5 года у родственников 1-й степени родства больных БА с диагностированным синдромом МКС с целью предупреждения или замедления развития деменции у родственников 1-й степени родства больных БА, составляющих группу наиболее высокого риска развития БА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: родственники 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера, синдром мягкого когнитивного снижения (МКС), лечение, актовегин

КОНТАКТ: Селезнева Наталья Дмитриевна, nselezneva@yandex.ru ORCID: 0000-0001-6999-3280

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Профилактика нарастания когнитивного дефицита при синдроме мягкого когнитивного снижения у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное мультидисциплинарное исследование // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 16–24. –

DOI: 10.21265/PSYPH.2022.10.80.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention of Progressive Cognitive Deficits in Mild Cognitive Decline in 1st-degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: A Prospective Multidisciplinary Study

N.D. Selezneva, I.F. Roshchina, S.I. Gavrilova

Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

SUMMARY

The purpose of the study was to evaluate the effect of long-term course therapy with actovegin on the dynamics of cognitive functioning in blood relatives of patients with Alzheimer's disease (AD) with cognitive disorders corresponding to the mild cognitive impairment (MCI) in comparison with the dynamics of cognitive functioning in the group of relatives who did not receive the same period (57 months) of procognitive therapy.

Study participants. A cohort of 44 first-degree relatives of AD patients with mild cognitive impairment (MCI) (ICD-10 heading F06.7) and 42 relatives with MCI who did not receive treatment.

Study design: a prospective multidisciplinary study of the therapeutic dynamics of cognitive functioning indicators in a group of relatives with MCI who received 4 courses of three-month oral therapy with actovegin at a daily dose of 600 mg divided into three doses of 200 mg over 4 years and 9 months, in comparison with the dynamics of cognitive functioning in the group of untreated relatives.

Methods: clinical-psychopathological, psychometric, neuropsychological, statistical.

Results. The effectiveness of 4 repeated courses of therapy with actovegin, carried out at intervals of 1.5 years, was confirmed in relatives of the 1st degree of relationship of patients with AD with MCI. In no case the treated patients showed deterioration in cognitive functioning. According to the overall clinical impression scale (CGI-I scale), by the end of the follow-up, more than half of the treated patients (63.6 %) showed moderate and minimal improvement. There was a significant improvement in all cognitive scales and tests of the initial average group assessments after each course of therapy. In the group of relatives with MCI who did not receive therapy during the same period, a significant deterioration in scores on all scales and tests was found after 21 months of follow-up. By the end of the observation period, according to the CGI-I scale, in 50.0 % of cases there was a pronounced deterioration, corresponding to dementia due to AD.

Conclusion. A pronounced positive therapeutic response to course therapy with actovegin is the basis for repeated courses of therapy with actovegin with a frequency of 1 course every 1.5 years in relatives of the 1st degree of relatives of patients with AD diagnosed with MCI in order to prevent or slow down the development of dementia in relatives of the 1st the degree of relatedness of patients with AD, constituting the group with the highest risk of developing AD.

KEY WORDS: first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment (MCI), treatment, actovegin

CONTACT: Selezneva Natalia D. E-mail: nselezneva@yandex.ru ORCID: 0000-0001-6999-3280

CITATION: Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Prevention of Progressive Cognitive Deficits in Mild Cognitive Decline in 1st-degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: A Prospective Multidisciplinary Study// *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 4. – Pp. – 16–24. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.10.80.003 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Как известно, наиболее частой причиной деменции у лиц пожилого и старческого возраста является болезнь Альцгеймера (БА), отличающаяся неуклонным прогрессированием когнитивного дефицита во всех сферах когнитивного функционирования, включая интеллектуально-мнестическую деятельность, речь, гнозис и праксис, и приводящая к полной социальной и бытовой дезадаптации на отдаленных этапах течения заболевания. Средств излечения заболевания до сих пор не существует. Зарегистрированные для лечения БА медикаменты ограничиваются симптоматическими эффектами и не могут остановить или существенно замедлить темп прогрессирования деменции. В связи с этим встает вопрос о поиске возможностей профилактики деменции, в первую очередь касающийся лиц с наиболее высоким риском развития БА, к которым относятся родственники 1-й степени родства больных БА.

Как было установлено ранее, у родственников 1-й степени родства выявляется ряд признаков легкой когнитивной недостаточности: более низкие оценки по тестам, оценивающим абстрактное мышление, вербальную и зрительную память [1, 2], способность

к обучению, кратковременную память, исполнительные функции [3, 4], трудности запоминания цифрового материала, затруднения в пространственной ориентировке, приобретение мануальных навыков, нарушение концентрации внимания, трудности усвоения новой информации и воспроизведения событий недавнего прошлого [5].

У значительной части родственников (33,0 %) признаки когнитивной недостаточности квалифицируются как синдром мягкого когнитивного снижения (МКС) (неопубликованные данные: 97 МКС из 294 обследованных родственников). Эта категория лиц наиболее нуждается в профилактике развития деменции. Препараты, обладающие нейрометаболической активностью, с нашей точки зрения, являются наилучшими кандидатами для лекарственной профилактики нарастания когнитивного дефицита и развития деменции для лиц пожилого возраста с генетическим риском по БА и признаками начального когнитивного снижения.

Все более актуальной становится проблема ранней диагностики БА на додементном этапе ее течения, а также поиска методов лекарственной профилактики деменции у лиц пожилого возраста, относящихся к группе наиболее высокого риска по БА – родственников 1-й степени родства больных БА

с синдромом МКС. К числу таких препаратов относятся актовегин, содержащий компоненты, обладающие высокой биологической активностью: органические низкомолекулярные соединения (аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды), промежуточные продукты углеводного и жирового обмена (олигосахариды и гликолипиды), электролиты (калий, натрий, фосфор, магний, кальций, медь) и микроэлементы. Молекулярная масса органических соединений, входящих в состав актовегина, не превышает 5000 дальтон. Технология получения актовегина исключает наличие компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами [6].

Препарат увеличивает энергообеспечение нервных клеток путем усиления потребления и утилизации кислорода и глюкозы в нейронах, оказывает активизирующее действие на метаболические процессы, стимулирует клеточный метаболизм, увеличивает концентрацию аминокислот (глутамата, аспартата и ГАМК), уменьшает содержание активных форм кислорода в гиппокампе, улучшает микроциркуляцию, позитивно воздействуя на эндотелий капилляров [7–9].

Доказано присутствие у актовегина активности, подобной действию эндогенных факторов роста нервов, которая стимулирует регенерацию пораженных нейронов и способствует образованию полисинаптических связей между нервными клетками пораженных участков мозга [10]. Установлено позитивное воздействие препарата на метаболические параметры головного мозга экспериментальных животных (на модели ишемии головного мозга), приводящее к значительному уменьшению числа погибших клеток гиппокампа и улучшению пространственного обучения и памяти [11].

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано положительное влияние препарата на улучшение когнитивных функций (память и концентрация внимания, социальное поведение, способность к совместной деятельности и инициативность) у пациентов с БА [12–14].

Цель исследования – сравнительная оценка одновременных эффектов повторных курсов терапии актовегином на показатели когнитивного функционирования в группе родственников больных БА с диагностированным синдромом МКС по сравнению с динамикой когнитивного функционирования в группе нелеченных родственников с МКС.

Участники исследования. Исследование является фрагментом темы «Медикаментозная профилактика когнитивной недостаточности и развития деменции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера», выполняемой в отделе гериатрической психиатрии. Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г., одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ).

У всех родственников больных БА получено информированное согласие на участие в исследовании.

Когорта для исследования формировалась на основе базы данных отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, наблюдение проводилось в период с 2008 по 2021 г. В когорту вошли 44 родственника 1-й степени родства больных БА с синдромом МКС (в английской транскрипции MCI – Mild cognitive impairment, рубрика МКБ-10 F06.7) (терапевтическая группа) и 42 родственника с МКС, не получавших лечения (контрольная группа).

Когорта состояла из 20 мужчин и 66 женщин. Значимых различий по среднему возрасту, гендерному составу, родству и носительству генотипа ApoE4(+) между терапевтической и контрольной группами не было (табл. 1).

Значимых различий между терапевтической и контрольной группой по исходным среднегрупповым оценкам (до начала первого курса терапии) по применявшимся шкалам и тестам не установлено.

У всех обследованных был диагностирован синдром МКС в соответствии с критериями международной исследовательской группы R. Petersen и соавт. (1999) [15].

Для оценки динамики показателей когнитивного функционирования применяли клинико-психопатологический, психометрический, нейропсихологический и статистический методы. Психометрический оценочный комплекс включал набор из 11 стандартизованных шкал и тестов, описанных в предыдущих публикациях [16, 17].

Безопасность препарата оценивали по шкале оценки побочного действия UKU Lingjaerdeetal O. [18].

Статистический анализ данных проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы StatSoftInc (США). Для сравнения показателей между двумя независимыми группами использовали непараметрические U-критерии Манна – Уитни и критерий Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Возраст, пол, родство и генотип ApoE в терапевтической и контрольной группах

Table 1. Age, sex, relationship and ApoE genotype in therapeutic and control groups

Признак	Терапевтическая группа, n = 44	Контрольная группа, n = 42
Средний возраст (лет)	65,7±9,7	62,4±10,3
Пол:		
– мужчины	12 (27,3 %)	8 (19,0 %)
– женщины	32 (72,7 %)	34 (81,0 %)
Родство:		
– дети	34 (77,3 %)	31 (73,8 %)
– братья, сестры	10 (22,7 %)	11 (26,2 %)
Генотип ApoE:		
– ApoE4(+)	23 (52,3 %)	21 (50,0 %)
– ApoE4(-)	21 (47,7 %)	21 (50,0 %)

Таблица 2. Динамика по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) в течение всего периода наблюдения в терапевтической и контрольной группах (приведено число пациентов, в скобках указана процентная доля пациентов в группе)

Table 2. Dynamics on the scale of the general clinical impression (CGI-I) during the entire period of observation in the therapeutic and control groups (the number of patients is given, the percentage of patients in the group is indicated in brackets)

Шкала общего клинического впечатления (CGI-I)	Терапевтическая группа, n = 44				Контрольная группа, n = 42			
	Время оценки							
	Окончание 1-го курса (3 месяца)	Окончание 2-го курса (21 месяц)	Окончание 3-го курса (39 месяцев)	Окончание 4-го курса (57 месяцев)	3 месяца	21 месяц	39 месяцев	57 месяцев
Умеренное улучшение	7 (15,9)	7 (15,9)	13 (29,5)	16 (36,4)	0	0	0	0
Минимальное улучшение	34 (77,3)	31 (70,5)	21 (47,8)	12 (27,2)	0	0	0	0
Отсутствие изменений	3 (6,8)	6 (13,6)	10 (22,7)	16 (36,4)	42 (100)	4 (10,0)	0	0
Минимальное ухудшение	0	0	0	0	0	32 (76,2)	15 (35,7)	9 (21,4)
Умеренное ухудшение	0	0	0	0	0	2 (4,8)	16 (38,1)	12 (28,6)
Выраженное ухудшение	0	0	0	0	0	4 (10,0)	11 (26,2)	21 (50,0)

Методика терапии. Все включенные в исследуемые группы родственники наблюдались в течение 4 лет и 9 месяцев. За этот период родственники терапевтической группы получили 4 курса пероральной терапии актовегином, проводившейся с периодичностью в 1,5 года. Длительность курса лечения составляла 3 месяца. Суточную дозу, равную 600 мг, делили на 3 приема (по 200 мг 3 раза в день). Другие нейрорепротекторы не применяли ни в основной, ни контрольной в группах.

Метод оценки. Сравнивали показатели когнитивного функционирования терапевтической и контрольной групп до начала курса терапии актовегином (0-й день) с показателями после окончания каждого лечебного курса – 1-го курса (3 месяца), 2-го курса (21 месяц), 3-го курса (39 месяцев) и 4-го курса (57 месяцев).

Генотип АроЕ определяли для исключения влияния генотипа АроЕ4(+) на результаты эффективности медикаментозной терапии [19]. Для генотипирования АроЕ аллелей применяли методику с использованием ПЦР, описанную ранее Г.И. Коровайцевой и соавт. [20].

Результаты

В **терапевтической группе** ни у кого из пациентов, наблюдавшихся в течение 4 лет и 9 месяцев, значимого ухудшения когнитивного функционирования не отмечено. По шкале CGI-I к концу наблюдения в 36,4 % случаев отмечено умеренное улучшение, в 27,2 % – минимальное улучшение, в 36,4 % состояние осталось без изменений. Число лиц с умеренным улучшением постепенно возрастало после каждого курса терапии, тогда как доля больных с минимальным улучшением постепенно снижалась (табл. 2).

В **контрольной группе** по шкале CGI-I у всех обследованных за период наблюдения произошло снижение уровня когнитивного функционирования: к окончанию исследования у 50,0 % родственников наблюдалось выраженное ухудшение, у 28,6 % – умеренное и в 21,4 % случаев – минимальное ухудшение (см. табл. 2).

Только у пациентов этой группы был поставлен диагноз деменции при БА: спустя 21 мес. наблюдения – у четырех человек (10,0 %), к 39 мес. – еще в семи случаях (всего 11 чел., 26,2 %) и к окончанию исследования (57 мес.) – еще в десяти случаях, т. е. в общей сложности у 50,0 % лиц (21 чел.), вошедших в контрольную группу. Диагноз деменции при БА поставлен на основании выраженного снижения когнитивного функционирования и появившейся неспособности самостоятельно справляться с прежними социально-бытовыми видами деятельности, что требовало помощи родственников или ухаживающих лиц по меньшей мере 1–2 раза в неделю.

Оценка по когнитивным шкалам и тестам в терапевтической и контрольной группах

В терапевтической группе практически по всем шкалам и тестам исходные среднегрупповые оценки значительно улучшались после каждого курса терапии. Значимо улучшались также показатели объема непосредственного запоминания и узнавания в вербальной и зрительной памяти, номинативной функции речи, зрительно-пространственной деятельности, ассоциативного мышления, произвольного внимания.

Таблица 3. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение всего периода наблюдения в терапевтической группе (44 человека)**Table 3.** Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in the therapeutic group

Шкалы и тесты	Время оценки								
	0-й день M±SD	Окончание 1-го курса M±SD	p	Окончание 2-го курса M±SD	p	Окончание 3-го курса M±SD	p	Окончание 4-го курса M±SD	p
MMSE	26,5±0,7	27,5±0,8	*	27,4±0,9	*	27,5±1,1	*	27,5±1,4	*
MoCA	22,9±1,8	24,1±1,8	*	24,2±1,9	*	24,5±2,2	*	24,6±2,6	*
Произвольное запоминание 10 слов	5,1±1,1	6,0±1,1	*	6,9±1,4	*	6,1±1,2	*	6,1±1,4	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов	3,6±1,4	4,4±1,4	*	4,3±1,3	*	4,3±1,5	*	4,1±1,5	–
Бостонский тест называния	45,0±3,7	47,3±3,7	*	47,3±3,8	*	47,7±4,1	*	47,9±4,6	*
Субтест 6 теста Векслера – повторение цифр в прямом порядке – повторение цифр в обратном порядке	5,0±1,0 3,3±1,0	6,1±1,1 4,0±1,0	* *	6,0±1,0 3,9±1,1	* *	6,1±1,3 3,9±1,3	* *	6,1±1,5 3,8±1,5	* –
Тест рисования часов	8,3±1,3	9,2±1,9	*	9,1±1,1	*	9,0±1,3	*	8,9±1,5	*
Тест запоминания пяти фигур	1,9±0,9	2,8±0,9	*	2,7±0,9	*	2,7±0,1	*	2,5±1,1	*
Тест Бентона	8,4±1,6	10,5±2,4	*	9,7±1,8	*	9,8±2,2	*	9,9±1,1	*
Шкала Маттиса: – звуковые ассоциации – категориальные ассоциации	12,0±3,2 14,3±3,7	13,9±3,4 16,4±3,7	* *	14,0±3,3 16,3±3,0	* *	14,3±4,1 16,8±4,4	* *	14,5±4,8 16,9±3,1	* *
Тест Мюнстерберга	15,0±4,1	17,0±4,2	*	16,8±4,1	*	17,0±4,4	*	17,0±5,4	*

* – различия статистически значимы ($p < 0,05$).* – differences are statistically significant ($p < 0.05$).**Таблица 4.** Динамика средне-групповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение всего периода наблюдения в контрольной группе (42 человека)**Table 4.** Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in the control group

Шкалы и тесты	Время оценки								
	0-й день M±SD	3 месяца M±SD	p	21 месяц M±SD	p	39 месяцев M±SD	p	57 месяцев M±SD	p
MMSE	27,7±0,9	27,3±1,0	–	26,0±0,9	*	26,0±1,0	*	25,8±0,8	*
MoCA	25,5±1,5	25,3±1,9	–	24,2±1,4	*	22,8±1,4	*	21,7±1,5	*
Произвольное запоминание 10 слов	6,5±0,8	6,5±0,8	–	6,3±0,8	*	5,8±0,7	*	5,0±0,7	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов	5,1±0,9	5,0±1,0	–	4,4±0,9	*	3,8±0,7	*	3,5±0,7	*
Бостонский тест называния	48,5±3,0	48,7±3,1	–	46,9±3,2	*	45,0±3,2	*	45,0±2,1	*
Субтест 6 Теста Векслера: – повторение цифр в прямом порядке – повторение цифр в обратном порядке	6,2±0,7 4,6±0,8	6,2±0,6 4,5±0,8	– –	5,4±0,6 3,8±0,8	* *	4,8±0,7 3,3±0,8	* *	4,7±0,7 3,0±0,0	* *
Тест рисования часов	9,7±0,6	9,6±0,6	–	9,2±1,0	*	8,7±1,4	*	8,2±0,9	*
Тест запоминания пяти фигур	3,4±0,8	3,3±0,8	–	2,7±0,7	*	2,3±0,7	*	2,0±0,7	*
Тест Бентона	10,8±1,6	10,7±1,8	–	9,5±1,5	*	8,5±1,6	*	8,5±1,4	*
Шкала Маттиса: – звуковые ассоциации – категориальные ассоциации	15,3±3,6 17,0±4,1	15,4±3,5 16,9±4,1	– –	13,5±3,2 15,0±3,6	* *	12,5±2,9 13,6±3,7	* *	12,0±3,3 13,1±2,9	* *
Тест Мюнстерберга	18,7±2,6	18,6±2,7	–	16,9±3,0	*	14,8±3,4	*	14,2±3,6	*

* – различия статистически значимы ($p < 0,05$).* – differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Исключение составили тесты отсроченного воспроизведения 10 слов и повторения цифр в обратном порядке (объем оперативной вербальной памяти), оценки по которым оставались на значимом уровне по сравнению с исходными вплоть до окончания 3-го курса, но к окончанию 4-го курса снизились до незначимого уровня, хотя и не опустились до исходного уровня к началу 1-го курса (табл. 3).

У лиц контрольной группы исходные оценки по шкалам и тестам, постепенно ухудшаясь, достигли значимого уровня спустя 21 месяц наблюдения по всем шкалам и тестам и продолжали ухудшаться к окончанию исследования (57-й месяц) (табл. 4). К третьему месяцу наблюдались стабильные показатели непосредственного и отсроченного воспроизведения в вербальной и зрительной памяти, номинативной функции речи, зрительно-пространственной деятельности, произвольного внимания, ассоциативного вербального мышления. Значимое ухудшение всех перечисленных характеристик вербальной и зрительной памяти, оптико-пространственной деятельности, произвольного внимания, вербального мышления наблюдалось уже спустя 21 месяц наблюдения. Через 39 и 57 месяцев обнаружено постепенное значимое ухудшение всех исследуемых когнитивных функций у пациентов контрольной группы.

Также ухудшились и функциональные показатели – затруднения самостоятельно вести домашнее хозяйство и решать социальные задачи, что делало необходимым постоянный присмотр и помощь ухаживающих лиц.

На рис. 1–3 показано значимое улучшение (в терапевтической группе) исходных (0-й день) среднegrupповых оценок по шкалам и тестам к окончанию исследования (57 месяцев) и значимое их ухудшение в контрольной группе.

Установлена безопасность применения повторных курсов нейрометаболической терапии препаратом актовегин, при которой не было отмечено ни одного нежелательного явления.

Обсуждение

В изученных литературных источниках *есть данные, полученные в лонгитудинальном исследовании R.C. Petersen и соавт.*, о том, что 12 % случаев синдрома МКС ежегодно переходит в мягкую деменцию [15]. Именно это определяет необходимость разработки и проведения профилактических мер по предупреждению усугубления когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с БА. Также не обнаружено работ, посвященных длительным эффектам курсовой терапии актовегином при синдроме МКС у родственников больных БА.

В проведенном исследовании подтверждена эффективность четырех повторных курсов терапии актовегином, проводившихся с периодичностью 1,5 года у родственников 1-й степени родства больных БА с синдромом МКС. *Ни в одном случае не*

отмечено ухудшения когнитивного функционирования. По общему клиническому впечатлению (шкала CGI-I), к концу наблюдения более чем у половины получавших терапию пациентов (63,6 %) отмечено улучшение (умеренное и минимальное). Установлено значимое улучшение по всем шкалам и тестам исходных среднegrupповых оценок после каждого курса терапии.

За период наблюдения, составивший 4 года и 9 месяцев, у родственников 1-й степени родства больных БА, не получавших терапию, происходило снижение исходного уровня когнитивного функционирования, о чем свидетельствовало значимое ухудшение оценок по всем шкалам и тестам уже спустя 21 месяц наблюдения. К окончанию исследования, по результатам оценки по шкале CGI-I, у половины обследованных лиц контрольной группы (50,0 %) отмечалось выраженное ухудшение, в остальных случаях – умеренное или минимальное ухудшение (28,6 и 1,4 % соответственно). Пациентам с выраженным ухудшением диагноз деменции при БА в 10,0 % случаев (4 чел.) поставлен спустя 21 месяц наблюдения, к 39-му месяцу число таких больных возросло до 26,2 % (11 чел.). К окончанию исследования (57 мес.) 50,0 % нелеченных родственников (21 чел.) был поставлен диагноз деменции, обусловленной БА.

Ограничением исследования является относительно небольшая выборка родственников 1-й степени родства с синдромом МКС, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение эффектов превентивной курсовой терапии с использованием актовегина на большей по численности выборке. Однако результаты исследования уже в настоящее время могут быть положены в основу разработки мер, направленных на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства больных БА, имеющих наиболее высокий генетический риск развития деменции.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило опубликованные ранее данные, свидетельствующие о позитивном влиянии длительной курсовой нейрометаболической терапии церебролизином, холина альфосцератом, цитиколином и актовегином на эффективность когнитивной деятельности [16, 17, 21–26].

Настоящая работа является этапом проспективного исследования эффективности различных видов нейропротективной и нейротрофической терапии у кровных родственников больных БА – лиц из группы высокого риска по БА, применяемой с целью изучения возможности замедлить или предотвратить прогрессирование когнитивного дефицита или развитие деменции на протяжении последующих 3–5 лет.

Результаты работы могут быть положены в основу разработки мер, направленных на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции у родственников 1-й степени родства больных БА, имеющих наиболее высокий риск развития деменции.

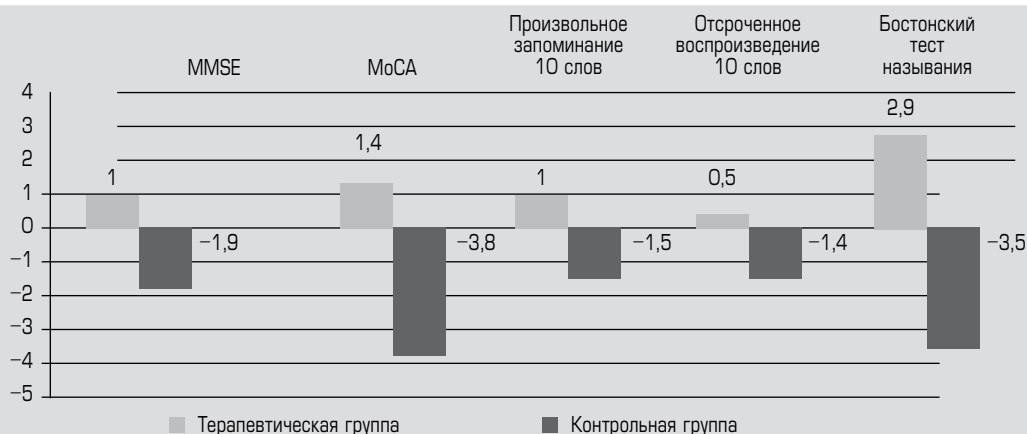


Рисунок 1. Сравнение динамики показателей по шкалам MMSE, MoCA и тестам произвольного запоминания десяти слов, отсроченного воспроизведения десяти слов и Бостонского теста называния (по разности оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в терапевтической и контрольной группах

Figure 1. Comparison of the dynamics of indicators on the MMSE, MoCA scales and tests of direct reproduction of 10 words, 10 words delayed playback and Boston naming test (based on the difference in scores between day 0 and the end of observation) in the treatment and control groups

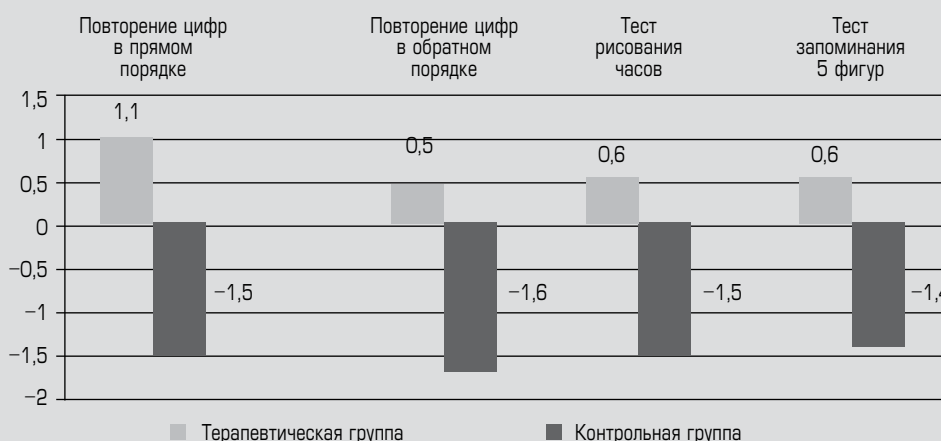


Рисунок 2. Сравнение динамики показателей по шкалам повторения цифр в прямом порядке, повторения цифр в обратном порядке, тестам рисования часов и запоминания пяти фигур (по разности оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в терапевтической и контрольной группах

Figure 2. Comparison of the dynamics of indicators on the scales of repetition of numbers in direct order, repetition of numbers in reverse order, Clock drawing tests and Memorizing 5 figures (according to the difference between day 0 and the end of observation) in the therapeutic and control groups

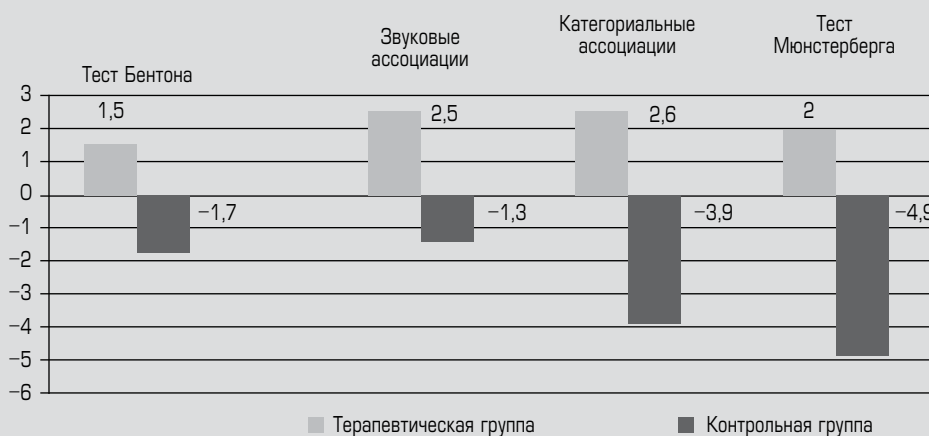


Рисунок 3. Сравнение динамики показателей по тестам Бентона, звуковым и категориальным ассоциациям и тесту Мюнстерберга (по разности оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в терапевтической и контрольной группах

Figure 3. Comparison of the dynamics of indicators on the scales of Benton Visual Retention Test, sound and categorical associations and Munsterberg Test (according to the difference in assessments between day 0 and the end of observation) in the therapeutic and control groups

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A., Au R., White R.F., d'Agostino R.B. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // *Arch Neurol.* – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
- Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R., Morrison A., Resnick S.M., Zonderman A.B., Arenberg D. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // *Neurology.* – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
- Backman L., Jones S., Berger A.K., Laukka E.J., Small B.J. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Neuropsychology.* – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
- La Rue A., Hermann B., Jones J.E., Johnson S., Asthana S., Sager M.A. Effect of parental family history of Alzheimer's disease on serial position profiles // *Alzheimers Dement.* – 2008. – Vol. 4 (4). – Pp. 285–290. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.03.009>
- Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф. Комплексное катamnестическое клинко-психологическое исследование когнитивных особенностей психической деятельности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера // *Психиатрия.* – 2017. – № 76 (04). – С. 27–36.
- Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 322. – Pp. 222–227. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069>
- Kuninaka T., Senga Y., Senga H., Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // *J Cell Physiol.* – 1991. – Vol. 146. – Pp. 148–55. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.1041460119>
- Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin on primary rat neurons in vitro // *Neuromolecular Med.* – 2011. – Vol. 13. – Pp. 266–274. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8157-7>
- Шмырев В.И., Остроумова О.Д., Боброва Т.А. Возможности препарата Актовегин в профилактике и лечении деменции // *Русский медицинский журнал.* – 2003. – № 11 (4). – С. 216–220.
- Румынцева С.А. Фармакологическая характеристика и механизм действия Актовегина // *Актовегин. Новые аспекты клинического применения.* – М., 2002. – С. 3–9.
- Meilin S., Machicao F., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia // *J Cell Mol Med.* – 2014. – Vol. 18 – Pp. 1623–1630. – DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12297>
- Летцел Х., Шиктигер У. Применение Актовегина у пожилых пациентов с органическим синдромом. Мультицентровое исследование 1549 пациентов // *Русский медицинский журнал.* – 2003. – № 25. – С. 1428.
- Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit ptimar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt-Demenz // *Z Geriatrie.* – 1992. – Vol. 5. – Pp. 6–55.
- Kanowsky S., Kinzler E., Lehman E. et al. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // *Pharmacopsychiat.* – 1995. – Vol. 28. – Pp. 125–133. – DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-979604>
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch Neurol.* – 1999. – Vol. 56. – Pp. 303–308. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Селезнева Н.Д., Кольхалов И.В., Гаврилова С.И. Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера // *Психиатрия.* – 2020. – 18 (1). – С. 6–15. – DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
- Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Кольхалов И.В. Пролонгированные эффекты церебролизина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1 степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: роль ApoE генотипа // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2020. – № 120 (10), вып. 2. – С. 32–39. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110232>
- Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU Side Effect Rating Scale. Comprehensive Rating Scale for Psychotropic Drugs and a Cross-Sectional Study of Side Effects in Neuroleptic-Treated Patients // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566>
- Селезнева Н.Д., Кольхалов И.В., Гаврилова С.И. Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера // *Психиатрия.* – 2020. – № 18 (1). – С. 6–15. – DOI: <https://doi.org/10.30629/261>
- Коровайцева Г.И., Щербатых Т.В., Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Голимбет В.Е., Воскресенская Н.И., Рогов Е.И. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (APOE) и различными формами болезни Альцгеймера // *Генетика.* – 2001. – № 37 (4). – С. 529–533.
- Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A., Au R., White R.F., d'Agostino R.B. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // *Arch Neurol.* – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
- Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R., Morrison A., Resnick S.M., Zonderman A.B., Arenberg D. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // *Neurology.* – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
- Backman L., Jones S., Berger A.K., Laukka E.J., Small B.J. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Neuropsychology.* – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
- La Rue A., Hermann B., Jones J.E., Johnson S., Asthana S., Sager M.A. Effect of parental family history of Alzheimer's disease on serial position profiles // *Alzheimers Dement.* – 2008. – Vol. 4 (4). – Pp. 285–290. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.03.009>
- Selezneva N.D., Roshchina I.F. Kompleksnoe katamnestichekoe kliniko-psikhologicheskoe issledovanie kognitivnykh osobennostei psikhicheskoi deyatelnosti u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera // *Psikhiatriya.* – 2017. – № 76 (04). – С. 27–36.
- Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 322. – Pp. 222–227. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069>
- Kuninaka T., Senga Y., Senga H., Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // *J Cell Physiol.* – 1991. – Vol. 146. – Pp. 148–55. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.1041460119>
- Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin on primary rat neurons in vitro // *Neuromolecular Med.* – 2011. – Vol. 13. – Pp. 266–274. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8157-7>
- Shmyrev V.I., Ostroumova O.D., Bobrova T.A. Vozmozhnosti preparata Aktovegin v profilaktike i lechenii dementsii // *Russkii meditsinskii zhurnal.* – 2003. – № 11 (4). – С. 216–220.
- Rumyantseva S.A. Farmakologicheskaya kharakteristika i mekhanizm deistviya Aktovegina // *Aktovegin. Novye aspekty klinicheskogo primeneniya.* – М., 2002. – С. 3–9.
- Meilin S., Machicao F., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia // *J Cell Mol Med.* – 2014. – Vol. 18 – Pp. 1623–1630. – DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12297>
- Lettsel Kh., Shiktiger U. Primenenie Aktovegina u pozilykh patsientov s organicheskim sindromom. Multitsentrovoe issledovanie 1549 patsientov // *Russkii meditsinskii zhurnal.* – 2003. – № 25. – С. 1428.
- Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit ptimar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt-Demenz // *Z Geriatrie.* – 1992. – Vol. 5. – Pp. 6–55.
- Kanowsky S., Kinzler E., Lehman E. et al. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // *Pharmacopsychiat.* – 1995. – Vol. 28. – Pp. 125–133. – DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-979604>
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch Neurol.* – 1999. – Vol. 56. – Pp. 303–308. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Selezneva N.D., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I. Sravnitel'noe prospektivnoe mult'idistsiplinarnoe issledovanie effektivnosti kholina alfostserata v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov patsientov s boleznyu Al'tsgeimera // *Psikhiatriya.* – 2020. – 18 (1). – С. 6–15. – DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
- Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V. Prolongirovannye efekty tserebrolizina v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov 1 stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: rol' ApoE genotipa // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2020. – № 120 (10), vyp. 2. – С. 32–39. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110232>
- Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU Side Effect Rating Scale. Comprehensive Rating Scale for Psychotropic Drugs and a Cross-Sectional Study of Side Effects in Neuroleptic-Treated Patients // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566>
- Selezneva N.D., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I. Sravnitel'noe prospektivnoe mult'idistsiplinarnoe issledovanie effektivnosti kholina alfostserata v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov patsientov s boleznyu Al'tsgeimera // *Psikhiatriya.* – 2020. – № 18 (1). – С. 6–15. – DOI: <https://doi.org/10.30629/261>
- Korovaitseva G.I., Shcherbatykh T.V., Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Golimbet V.E., Voskresenskaya N.I., Rogojev E.I. Geneticheskaya assotsiatsiya mezhdru allelyami gena apolipoproteina E (APOE) i razlichnyimi formami bolezni Al'tsgeimera // *Genetika.* – 2001. – № 37 (4). – С. 529–533.

21. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Рощина И.Ф., Пономарева Е.В. Цитиколин в лечении когнитивной недостаточности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: влияние ApoE генотипа // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2021. – № 121 (10), вып. 2. – С. 30–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
22. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И., Гаврилова С.И. Профилактика прогрессирования когнитивной недостаточности у родственников 1 степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – № 118 (10). – С. 30–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/Jnevro201811810330>
23. Selezneva N., Roshchina I., Ponomareva E., Gavrilova S. The effectiveness of citicoline in the treatment of cognitive impairment in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research journal (Original Article) // Scholarone Manuscript (November)*. – 2021. – Pp. 1–16. – Available at: <https://benthamscience.com/journals/current-alzheimer-research/> (accessed September 12, 2022).
24. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Пономарева Е.В., Гаврилова С.И. Цитиколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии // Психиатрия. – 2021. – № 19 (4). – С. 42–51. – DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>
25. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффекты курсовой терапии Актвегином при минимальной когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: влияние ApoE генотипа // Психиатрия. – 2022. – № 4. – В печати.
26. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Профилактика прогрессирования когнитивной недостаточности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное открытое клиническое исследование эффективности курсовой терапии препаратом актовегин // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 18, № 10. – С. 30–36.
21. Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Roshchina I.F., Ponomareva E.V. Tsiticolin v lechenii kognitivnoi nedostatochnosti u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: vliyaniye ApoE genotipa // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2021. – № 121 (10), vyp. 2. – S. 30–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
22. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Korovaitseva G.I., Gavrilova S.I. Profilaktika progressirovaniya kognitivnoi nedostatochnosti u rodstvennikov 1 stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2018. – № 118 (10). – S. 30–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/Jnevro20181181033>
23. Selezneva N., Roshchina I., Ponomareva E., Gavrilova S. The effectiveness of citicoline in the treatment of cognitive impairment in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research journal (Original Article) // Scholarone Manuscript (November)*. – 2021. – Pp. 1–16. – Available at: <https://benthamscience.com/journals/current-alzheimer-research/> (accessed September 12, 2022).
24. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Ponomareva E.V., Gavrilova S.I. Tsiticolin v lechenii legkoi kognitivnoi nedostatochnosti u krovnykh rodstvennikov patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: blizhaishie i otdalennyye efekty kursovoi terapii // *Psikiatriya*. – 2021. – № 19 (4). – S. 42–51. – DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>
25. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Efekty kursovoi terapii Aktoveginom pri minimal'noi kognitivnoi disfunktsii u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: vliyaniye AroE genotipa // *Psikiatriya*. – 2022. – № 4. – V pechaty.
26. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Profilaktika progressirovaniya kognitivnoi nedostatochnosti u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: prospektivnoe otkrytoe klinicheskoe issledovanie effektivnosti kursovoi terapii preparatom aktovegin // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2018. – T. 18, № 10. – S. 30–36.

Применение антидепрессантов и риск падения у пациентов старшего возраста

А.К. Хасанова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Распространенность депрессивных расстройств (ДР) среди пациентов старшего возраста колеблется в диапазоне от 10 до 20 %. Первой линией терапии при ДР являются антидепрессанты (АД). Использование АД распространено среди лиц старшей возрастной группы: приблизительно 10 % людей пожилого возраста и треть жителей домов престарелых принимают АД. Одними из наиболее опасных нежелательных явлений (НЯ) при приеме АД у пожилых пациентов являются падения, так как самый высокий риск смерти или получения серьезных травм в результате падений угрожает именно пожилым, с возрастом данный риск становится выше. В статье изложены основные результаты клинических исследований, посвященных изучению НЯ АД, которые повышают риск падений, и выполнен краткий обзор современных представлений о проблеме подбора АД у пациентов старшей возрастной группы. Повышенный риск травм при падениях был зафиксирован среди всех групп АД. Риск падений был наиболее высоким у пациентов, принимавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин), скорректированный коэффициент риска (СКР) при их приеме составил 1,54 (95 % ДИ = 1,21–1,92), за которыми следуют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СКР = 1,42, 95 % ДИ = 1,19–1,71), среди которых самым высоким риск имел пароксетин (СКР = 1,71, 95 % ДИ = 1,18–2,49), и трициклические АД (СКР = 1,21, 95 % ДИ = 1,03–1,42). В статье даны рекомендации подбора АД пациентам старшего возраста с целью минимизировать риск падений благодаря учету связанных с падением НЯ различных АД, применения алгоритма принятия решений STOPPFalls, учета лекарственных взаимодействий и возможности использования фармакогенетического тестирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антидепрессанты, падения, депрессивные расстройства, пожилые пациенты, нежелательные явления

КОНТАКТ: Хасанова Айпери Кылычбековна, abdyrahmanova_peri@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5391-0786

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Хасанова А.К. Применение антидепрессантов и риск падения у пациентов старшего возраста // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 25–33. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.74.75.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Antidepressant Use and Risk of Falls in Elderly Patients

A.K. Khasanova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

The prevalence of depressive disorders (DD) among elderly patients ranges from 10 to 20 %. Antidepressants (ADs) are the first line of therapy for DD. The use of ADs is common among the older age group: approximately 10 % of the elderly and a third of nursing home residents take ADs. One of the most dangerous adverse events (AEs) when taking ADs in elderly patients is falls, since the highest risk of death or serious injury as a result of falls threatens the elderly, with age this risk becomes higher. The article presents the main results of clinical studies about AD-induced AEs that increase the risk of falls, and provides a brief overview of current ideas about the problem of AD choice in elderly patients with DD. An increased risk of injury from falls was recorded among all ADs groups. The risk of falls was highest in patients taking selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, adjusted hazard ratio (AHR) was 1,54, (95 % CI = 1,21–1,92), followed by selective serotonin reuptake inhibitors (AHR = 1,42, 95 % CI = 1,19–1,71), among which the highest risk had paroxetine (AHR = 1,71, 95 % CI = 1,18–2,49), and tricyclic ADs (AHR = 1,21, 95 % CI = 1,03–1,42). The article provides recommendations for AD choice in elderly patients in order to minimize the falls risk with taking into account the various falls-related ADs AEs, the STOPPFalls decision-making algorithm and the possibility of using pharmacogenetic testing.

KEY WORDS: antidepressants, falls, depressive disorders, elderly patients, adverse events

CONTACT: Khasanova Aiperi, abdyrahmanova_peri@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5391-0786

CITATION: Khasanova A.K. Antidepressant use and risk of falls in elderly patients // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 4. – Pp. 25–33. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.74.75.004 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: author declare no conflict of interest.

Введение

Депрессивные расстройства (ДР) широко распространены в гериатрической практике и являются основным фактором риска инвалидизации и смертности у пожилых. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, распространенность ДР среди пациентов старшего возраста колеблется от 10 до 20 % [1]. Согласно результатам систематического обзора и метаанализа, в который были включены данные 42 исследований с общим размером выборки 57 486 пожилых пациентов, распространенность ДР составила 31,74 % (95 % ДИ 27,90–35,59). ДР чаще встречались у гериатрических пациентов в развивающихся странах (40,78 %) по сравнению с развитыми (17,05 %) [2]. Несмотря на это, в реальной практике ДР не диагностируются примерно в половине случаев [2].

Первой линией терапии при ДР являются антидепрессанты (АД). Использование АД распространено среди лиц старшей возрастной группы: приблизительно 10 % людей пожилого возраста [3] и треть жителей домов престарелых принимают АД [4]. По сравнению с популяцией молодых больных депрессией гериатрические пациенты отличаются более медленным развитием терапевтического ответа, тенденцией к затягиванию депрессивных фаз и худшим качеством ремиссии [5, 6]. Особенности терапии ДР в пожилом возрасте определяются повышенным риском развития нежелательных явлений (НЯ) и осложнений психофармакотерапии. Высокий риск лекарственных осложнений в пожилом возрасте обусловлен возрастными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов (ЛП). Негативную роль, кроме того, играют лекарственные взаимодействия (ЛВ), связанные с частой полифармакотерапией. Совокупность этих факторов приводит к тому, что НЯ терапии в пожилом возрасте обычно появляются гораздо раньше терапевтического ответа, а лекарственные осложнения возникают уже при низких дозах ЛП и по своим последствиям носят более тяжелый и опасный характер [3, 7].

Одними из наиболее опасных НЯ при приеме АД у пожилых пациентов являются падения. L.J. Serrala и соавт. в систематическом обзоре и метаанализе выявили, что отношение шансов падения при приеме АД составляет 1,57 (95 % ДИ 1,43–1,74), падения при приеме трициклических АД (ТЦА) – 1,41 (95 % ДИ 1,07–1,86), падения при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – 2,02 (95 % ДИ 1,85–2,20) [8]. Более одной трети пожилых, проживающих самостоятельно, и более 40 % пожилых, находящихся в специализированных учреждениях, падают ежегодно [9]. С возрастом риск падений пропорционально увеличивается. Так, в США 20–30 % переживших падения пожилых страдают от умеренных или тяжелых травм, таких как ушибы, переломы шейки бедра или черепно-мозговые

травмы (ЧМТ) [10]. Случаи падения среди пожилых приводят к 2,8 миллионным посещениям отделений неотложной помощи, 800 000 госпитализаций и более 27 000 смертей ежегодно [11]. АД входят в список препаратов, повышающих риск падения, являясь модифицируемым фактором риска [12]. ДР при отсутствии терапии также связаны с повышенным риском падения. Deandrea S. и соавт. определили, что отношение шансов падения при ДР составляет 1,63 (95 % ДИ 1,36–1,94) [9]. Предполагают, что ДР повышают риск падений по причине психомоторной заторможенности, нарушения сна и дневной сонливости, нарушения походки и равновесия, а также нарушения внимания [13].

С учетом вышеупомянутого потенциала нежелательных последствий падений у пожилых их предотвращение является важной и непростой задачей при ведении гериатрических пациентов с ДР и требует учета оценки соотношения пользы и риска в отношении падения как при отмене терапии, так и при назначении АД.

Риск падения при приеме антидепрессантов у пожилых пациентов с депрессивными расстройствами

Первые недели после начала приема АД являются периодом наибольшего риска падения, что объясняется отсутствием терапевтического ответа на психофармакотерапию в совокупности с высокой вероятностью и большей выраженностью НЯ на старте терапии [14, 15].

АД имеют широкий круг НЯ [16]. Многие побочные эффекты (ПЭ) АД могут способствовать повышению риска падения: седативный эффект препаратов; диссонические нарушения, нарушающие архитектуру сна и вызывающие дневную сонливость; ортостатическая гипотензия (ОГ); головокружение; нарушения сердечной проводимости или ритма; антихолинергические эффекты; двигательные расстройства; гипонатриемия; влияние на минеральную плотность кости; лекарственный делирий; лекарственные взаимодействия [17].

Большинство исследований, посвященных изучению побочных эффектов АД, проводили на популяции молодого и среднего возраста. В настоящее время данных о специфичных нежелательных реакциях АД у пожилых пациентов недостаточно [13]. При этом профиль большинства АД-индуцированных НЯ предсказуем, поскольку зависит в большей степени от аффинности препарата к определенным рецепторам и переносчикам и не зависит от возраста пациента [18]. Однако необходимо учитывать, что вероятность появления ПЭ при приеме психофармакологических препаратов (ПП) и их выраженность все же выше у пациентов старшей возрастной группы [7].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Возбуждающее действие СИОЗС на центральную нервную систему (ЦНС) может приводить к нарушению сна, бессоннице и, как следствие, к дневной сонливости, что повышает риск падения пациентов [19]. СИОЗС могут увеличить частоту переломов из-за снижения минеральной плотности костной ткани [20, 21]. Влияние СИОЗС на снижение минеральной плотности костной ткани оценивается как 3,9 % в тазобедренном отделе и 5,9 % в поясничном отделе позвоночника, что сопоставимо с таковым у глюкокортикоидов [22]. Минеральная плотность костной ткани снижалась на 0,82 % в год у пациентов, принимавших СИОЗС, и на 0,47 % в год у пациентов с ДР, не принимавших АД [23]. Головокружение также является частым ПЭ СИОЗС [17]. Сертралин ингибирует дофаминовые транспортеры и, как следствие, может индуцировать лекарственный паркинсонизм: тремор, брадикардию, гипокинезию, ригидность и постуральную нестабильность, что повышает риск падения. Распространенность этих двигательных расстройств при приеме СИОЗС у пожилых пациентов составляет примерно 10 % [24]. Эсциталопрам и циталопрам удлиняют интервал QT и могут вызвать изменение сердечного ритма (брадикардию и тахикардию) [25, 26]. Флуоксетин может привести к развитию атриовентрикулярной блокады I степени [27]. Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA – Food and Drug Administration) обозначили, что доза циталопрама не должна превышать 40 мг/сут в связи с дозозависимым увеличением продолжительности интервала Q-Tс, которое может приводить к развитию желудочковой тахикардии [28].

СИОЗС-индуцированная гипонатриемия встречается у 10–15 % пожилых пациентов, чаще всего гипонатриемия возникает на фоне приема пароксетина [29, 30]. Гипонатриемия увеличивает риск падения, вызывая спутанность сознания, седацию, головокружение и мышечную слабость, такие симптомы могут наблюдаться даже при гипонатриемии легкой степени тяжести (концентрация натрия в сыворотке крови менее 135 мэкв/л) [31].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Наличие головокружения зарегистрировано во многих рандомизированных исследованиях при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) [32]. СИОЗСН, ингибируя обратный захват серотонина остеокитами, имеют повышенный риск резорбции кости. Риск резорбции представляет серьезную опасность для пациентов с остеопорозом [33].

СИОЗСН также ассоциированы с гипонатриемией, особенно у пациентов пожилого возраста, женщин или пациентов с гипонатриемией в анамнезе [34–36]. При концентрации натрия в сыворотке крови менее 135 ммоль/л могут появляться следующие

симптомы: постуральная неустойчивость, падения, снижение когнитивных функций и остеопороз. В исследовании национального реестра ($n > 600\,000$ пациентов), где дулоксетин был назначен более чем 4 000 пациентам, а венлафаксин — более чем 13 000, выявили, что гипонатриемия существенно чаще возникает у пациентов, получавших дулоксетин или венлафаксин, по сравнению с пациентами, не получавшими АД [37]. В исследовании пациентов психиатрических стационаров ($n > 400\,000$ пациентов) частота гипонатриемии при применении СИОЗСН составила 0,09 % (гипонатриемия определялась как концентрация натрия в сыворотке крови менее 130 ммоль/л). Повышенный риск гипонатриемии был связан с возрастом более 65 лет и женским полом. Сопутствующая соматическая терапия диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II и ингибиторами протонной помпы повышала риск гипонатриемии в 10–40 раз [36].

Трициклические антидепрессанты

ТЦА не являются препаратами первой или второй линии при терапии ДР в любой возрастной группе, но могут быть рассмотрены при недостаточной эффективности других АД [37–41]. ТЦА, являясь антагонистами гистаминовых (H1) рецепторов, имеют выраженный седативный эффект, сопровождающийся вялостью, повышенной сонливостью, снижением концентрации внимания и замедлением скорости реакции [42]. Ингибируя потенциалзависимые натриевые каналы и блокируя α 1-адренорецепторы, ТЦА могут стать причиной синусовой тахикардии, головокружения, снижения артериального давления и ОГ [43]. ОГ из-за транзиторной гипоперфузии головного мозга может привести к падению и/или обмороку, что часто сопровождается головокружением и нечеткостью зрения [44]. ОГ удваивает риск падения у проживающих в домах престарелых, имеющих падения в анамнезе [45]. Она также может быть бессимптомной: более 50 % из тех, у кого наблюдалась преходящая потеря сознания, не помнили о потере сознания [13]. ТЦА обладают центральной и периферической антихолинергической активностью. Холинолитические эффекты ТЦА помимо сухости во рту, запоров и задержки мочеиспускания характеризуются тахикардией и нарушением аккомодации [46, 47]. Наиболее тяжелым осложнением терапии ТЦА является развитие делириозной симптоматики (психофармакологического делирия), обусловленной центральной антихолинергической активностью этих препаратов. Делириозная симптоматика появляется, как правило, при применении высоких доз препаратов и в случаях их передозировки.

У больных с церебральной органической недостаточностью, сосудистой патологией в пожилом и старческом возрасте делириозные расстройства могут возникать и при среднетерапевтических дозах АД. Состояние пациентов при этом обычно характеризуется спутанностью сознания, дезориентировкой,

Таблица 1. Распространенность побочных эффектов различных групп антидепрессантов, увеличивающих риск падения [17, 57]
Table 1. Prevalence of fall-related side effects of antidepressants [17, 57]

АД	Ортостатическая гипотензия	Головокружение	ЭПС	Седация	Делирий/спутанность сознания	Нарушение зрения	Гипонатриемия	Бессонница/возбуждение	Удлинение интервала QT	Холинолитические эффекты
<i>СИОЗС</i>										
Циталопрам	НД	+++	НД	++++	+++	НД	+	+	+++	–
Эсциталопрам	НД	+++	НД	++	++	++	+	+	++	–
Пароксетин	++	+++	++	+++	++	+++	+	+	+	+
Флувоксамин	++	+++	++	НД	++	НД	+	+	+	–
Флуоксетин	++	+++	НД	+++	НД	+++	+	++	+	–
Сертралин	НД	++++	+++	++++	+	+++	+	++	++	–
<i>СИОЗСН</i>										
Венлафаксин	++	++++	НД	++++	+	+++	+	+	++	–
Дулоксетин	++	+++	+	++++	+	+++	+	+	–	–
<i>ТЦА</i>										
Амитриптилин	++++	++++	НД	++++	+++	++++	+++	–	++	++++
Нортриптилин	+++	++++	НД	НД	+	++++	НД	–	++	++
Кломипрамин	+++	++++	НД	++++	+++	++++	НД	+	+++	++++
Доксепин	+++	+++	+++	++	++	++	+	–	+++	+++
Мапротилин	+++	++++	НД	+++	+	+++	+	–	+	++
<i>Другие АД</i>										
Миртазапин	+++	+++	НД	++++	+++	НД	+	–	+	+
Бупропион	+	+++	+	НД	++	+++	НД	++	+	–
Тразодон	+++	++++	НД	+++	+++	+++	НД	–	++	–
Агомелатин	НД	+++	НД	+++	++	++	НД	+	–	–
Вортиоксетин	НД	+++	НД	НД	НД	+	+	–	–	–

Примечание. – – не выявлено; + – менее 1/1000; ++ – 1/100–1/1000; +++ – 1/10–1/100; ++++ – более 1/10; АД – антидепрессанты; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; НД – нет данных; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ТЦА – трициклические антидепрессанты; ЭПС – экстрапирамидные симптомы.

появлением тревоги и зрительных галлюцинаций [48]. Сердечно-сосудистые эффекты и кардиотоксичность ТЦА являются частыми НЯ этой группы АД, которые наблюдаются также у тех пациентов, у кого ранее не было патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [49]. ТЦА замедляют скорость проведения электрического возбуждения по пучкам Гиса и его ветвям, что увеличивает комплекс QRS и продолжительность интервала Q-Tс [50, 51].

Другие группы антидепрессантов

Тразодон, являясь антагонистом гистаминовых (H1) рецепторов, оказывает седативный эффект в 61 % случаев и вызывает головокружение в 36 % случаев [52]. ОГ также нередко наблюдается при применении тразодона [53]. Сонливость – частый ПЭ при приеме агомелатина [54]. В анализе 13 рандомизированных контролируемых исследований агомелатина у 3034 пациентов с ДР головокружение зарегистрировалось в 6 % случаев [55]. Среди ПЭ у 1726 пациентов с ДР, принимавших миртазапин, с достоверно большей частотой по сравнению с плацебо были зафиксированы сонливость – 23 % и седация – 19 % [56].

Распространенность ПЭ различных групп АД, увеличивающих риск падения, представлена в табл. 1.

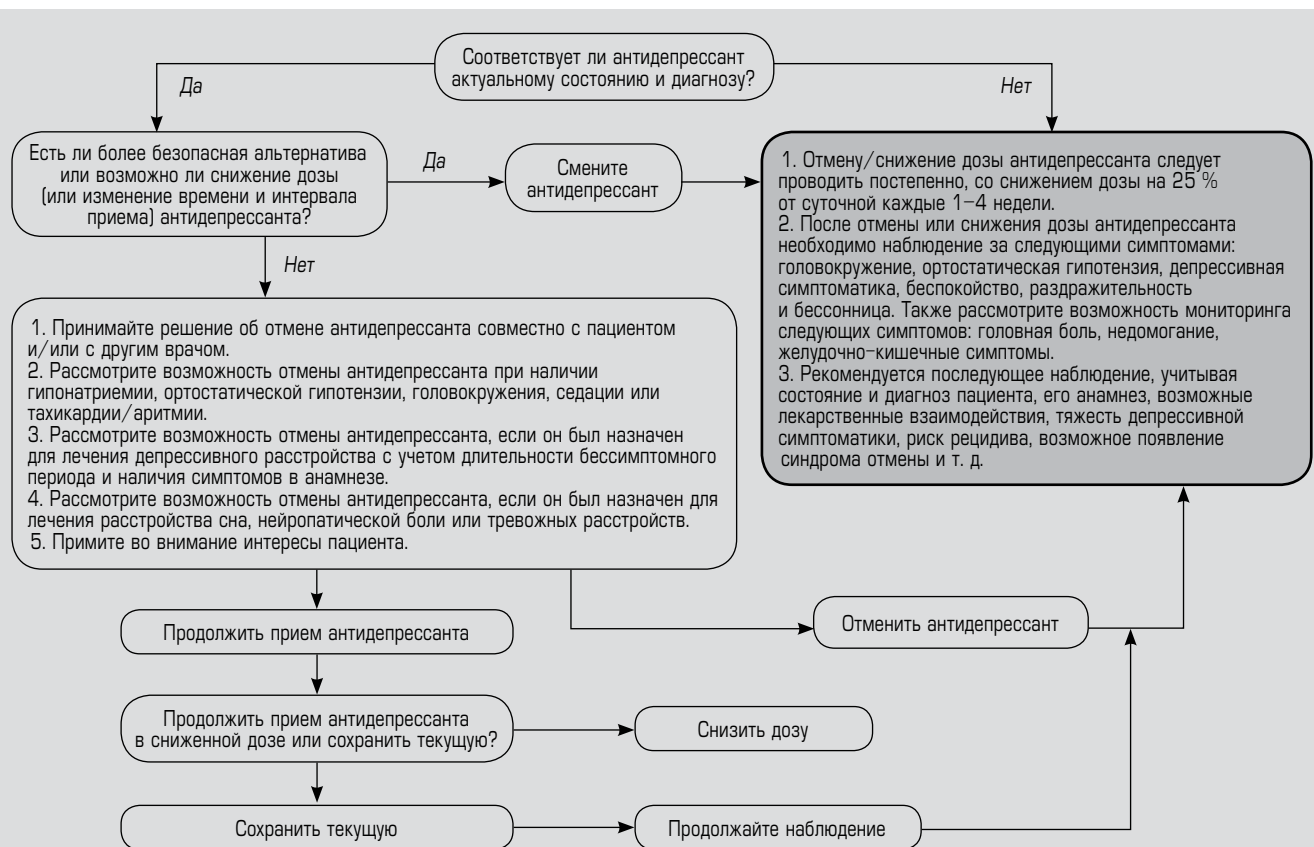
Риск травм вследствие падения при приеме антидепрессантов

В ретроспективном когортном исследовании было выявлено, что риск травм вследствие падения был выше у пожилых пациентов, принимавших АД ($n = 37\,222$), по сравнению с теми, кто АД не принимал ($n = 37\,222$). Повышенный риск травм был зафиксирован среди всех групп АД, за исключением группы СИОЗС (табл. 2). Риск падения был наиболее высоким у пациентов, принимавших СИОЗСН (скорректированный коэффициент риска (СКР) = 1,54, 95 % ДИ = 1,21–1,92), за которыми следуют АД из других групп (СКР = 1,47, 95 % ДИ = 1,16–1,86), СИОЗС (СКР = 1,42, 95 % ДИ = 1,19–1,71), ТЦА (СКР = 1,21, 95 % ДИ = 1,03–1,42). Среди СИОЗС пароксетин (СКР = 1,71, 95 % ДИ = 1,18–2,49) обладает самым высоким риском травмы вследствие падения. Дулоксетин (СКР = 1,59, 95 % ДИ = 1,24–2,03), имипрамин (СКР = 1,50, 95 % ДИ = 1,07–2,11) и тразодон (СКР = 1,51, 95 % ДИ = 1,17–1,96) имели самый высокий риск травм вследствие падения среди СИОЗСН, ТЦА и других групп АД соответственно. Риск травмы вследствие падения был значительно выше при полипрагмазии: при одновременном применении более 10 препаратов СКР повышался с 1,42 до 2,22 [58].

Таблица 2. Показатели заболеваемости и риска травм вследствие падения в зависимости от принимаемого антидепрессанта [58]**Table 2.** The incidence rates and risks of fall-related injuries according to antidepressant [58]

АД	Количество пациентов	Человеко-лет	Количество ТВП	Заболеваемость/ 1000 человеко-лет	Общий коэффициент риска (95 % ДИ)	Скорректированный коэффициент риска (95 % ДИ)
Все	37 222	8797,5	978	111,2	1,25 (1,09–1,44)	1,30 (1,13–1,50)
<i>СИОЗСН</i>						
Все	3146	759,9	102	134,2	1,48 (1,18–1,87)	1,54 (1,21–1,92)
Дулоксетин	2623	606,3	86	141,8	1,55 (1,21–1,98)	1,59 (1,24–2,03)
Милнаципран	351	106,8	11	103,0	1,19 (0,65–2,19)	1,23 (0,67–2,25)
<i>СИОЗС</i>						
Все	5621	2050,1	234	114,1	1,34 (1,12–1,60)	1,42 (1,19–1,71)
Эсциталопрам	3573	1397,6	160	114,5	1,35 (1,11–1,65)	1,43 (1,17–1,75)
Сертралин	657	228,1	26	114,0	1,33 (0,89–1,99)	1,44 (0,96–2,17)
Пароксетин	643	225,1	31	137,7	1,62 (1,12–2,36)	1,71 (1,18–2,49)
Флуоксетин	583	129,5	11	84,9	0,95 (0,52–1,74)	0,99 (0,54–1,81)
<i>ТЦА</i>						
Все	5621	2050,1	234	114,1	1,15 (0,98–1,36)	1,21 (1,03–1,42)
Амитриптилин	3573	1397,6	160	114,5	1,19 (1,00–1,42)	1,23 (1,03–1,46)
Нортриптилин	657	228,1	26	114,0	0,98 (0,75–1,29)	1,03 (0,78–1,35)
Имипрамин	643	225,1	31	137,7	1,27 (0,91–1,77)	1,50 (1,07–2,11)
<i>Другие АД</i>						
Все	2927	788,3	96	121,8	1,39 (1,10–1,77)	1,47 (1,16–1,86)
Тразодон	2290	589,6	75	127,2	1,49 (1,12–1,88)	1,58 (1,17–1,96)
Миртазапин	443	123,2	16	129,8	1,49 (0,90–2,46)	1,58 (0,95–2,62)

Примечание. АД – антидепрессанты; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ТВП – травмы вследствие падений; ТЦА – трициклические антидепрессанты. Регрессионная модель Кокса использовалась для оценки коэффициента риска травм вследствие падения, а также скорректированного коэффициента риска с поправкой на возраст (70–79, 80–89), пол, сопутствующие заболевания (психические и соматические заболевания), статус полипрагмазии (0–10, более 10 препаратов).

**Рисунок.** Алгоритм принятия решений отмены антидепрессантов с целью снижения риска падения пациентов [73]**Figure.** Decision algorithm for antidepressants depreccribing to reduce the risk of falling [73]

Практические рекомендации по снижению риска падений при применении антидепрессантов у пожилых пациентов

С целью снижения риска падения при выборе АД у пожилых пациентов в первую очередь необходимо удостовериться, соответствует ли назначение актуальному состоянию и диагнозу и не противопоказан ли АД в данном конкретном случае с учетом предшествующего фармакологического анамнеза [59]. Риск падения увеличивается пропорционально числу назначаемых АД, в том числе при сочетании их с алкоголем или другими препаратами, повышающими риск падения [60]. Во-вторых, учитывая соматическую отягощенность и частую полипрагмазию у данной группы пациентов, необходимо избегать комбинации препаратов со схожим профилем НЯ [17, 61]. Потенциальные ЛВ можно проверить на следующих общедоступных интернет-ресурсах: www.drug-interactions.medicine.iu.edu; www.reference.medscape.com/drug-interactionchecker; www.drugs.com/drug_interactions.html [62–64]. Если же НЯ, ассоциированное с риском падения, является клинически желательным, например, необходимо добиться седации при психомоторном возбуждении или тревоге, комбинацию седативных ЛП следует назначать только на ограниченный срок и в минимальной возможной дозе [65]. В-третьих, необходимо регулярно переоценивать целесообразность приема АД, поскольку соотношение польза/риск у пожилых пациентов со временем часто меняется в сторону увеличения риска [66]. Следует придерживаться установленных рекомендаций в отношении дозирования АД, т. е. установленных наименьшей эффективной и максимальной доз у пациентов старшей возрастной группы [67]. Замену одного АД другим особенно аккуратно надлежит проводить именно у пациентов пожилого возраста, схемы пе-

рехода доступны в соответствующих клинических рекомендациях и руководствах [68, 69].

Также возможно использование фармакогенетического тестирования для персонализированного подбора АД с целью прогнозирования возможных НЯ и эффективности терапии у конкретного пациента. С этой целью, например, в США активно внедряется в клиническую практику алгоритм фармакогенетического тестирования GeneSight [70]. Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) были разработаны рекомендации по индивидуальному дозированию ТЦА и СИОЗС на основе полиморфизмов генов *CYP2C19* и *CYP2D6* [71].

Кроме того, в клинической практике с целью предотвращения падений возможно использование инструмента STOPPFalls, разработанного и рекомендованного для практического использования Рабочей группой Европейского общества гериатрической медицины (EuGMS) [72, 73]. Этот инструмент фактически представляет собой алгоритм отмены (депресскрайбинга) различных групп ЛП с повышенным риском падения пациентов при их приеме (рис. 1).

Заключение

Подбор терапии у пациентов старшей возрастной группы является непростой задачей для врача-психиатра в силу сложности достижения баланса между риском и пользой. Неочевидным, но опасным и нежелательным явлением у пожилых пациентов при приеме АД являются падения. Повышение осведомленности врачей о данной проблеме способствует более тщательному подбору терапии, что повышает шансы предупреждения падений. Стандартизованное сравнение имеющихся в литературе сведений о риске отдельных АД вызывать падения пациентов при их приеме и разработанный экспертами алгоритм принятия решений по отмене АД могут помочь практикующему врачу-психиатру правильно выбрать тактику ведения пожилых пациентов с ДР.

ЛИТЕРАТУРА

- Barua A., Ghosh M.K., Kar N. et al. Prevalence of depressive disorders in the elderly // *Annals of Saudi Medicine*. – 2011. – Vol. 31 (6). – Pp. 620–624. – DOI: <https://doi.org/10.4103/0256-4947.87100>
- Zenebe Y., Akele B., W/Selassie M. et al. Prevalence and determinants of depression among old age: a systematic review and meta-analysis // *Annals of General Psychiatry*. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 55. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00375-x>
- Coupland C., Dhiman P., Morriss R. et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study // *British Medical Journal*. – 2011. – Vol. 343. – Art. no. d4551. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4551>
- Karkare S.U., Bhattacharjee S., Kamble P. et al. Prevalence and predictors of antidepressant prescribing in nursing home residents in the United States // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 9 (2) – Pp. 109–119. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.03.001>
- Сафарова Т.П. Депрессивные расстройства в позднем возрасте: особенности клиники и течения // *Психиатрия*. – 2019. – № 17 (3). – С. 87–97. – DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-3-87-97>
- Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
- Ткачева О.Н. Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста: методические рекомендации. – М.: Прометей, 2019. – 26 с.

REFERENCES

- Barua A., Ghosh M.K., Kar N. et al. Prevalence of depressive disorders in the elderly // *Annals of Saudi Medicine*. – 2011. – Vol. 31 (6). – Pp. 620–624. – DOI: <https://doi.org/10.4103/0256-4947.87100>
- Zenebe Y., Akele B., W/Selassie M. et al. Prevalence and determinants of depression among old age: a systematic review and meta-analysis // *Annals of General Psychiatry*. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 55. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00375-x>
- Coupland C., Dhiman P., Morriss R. et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study // *British Medical Journal*. – 2011. – Vol. 343. – Art. no. d4551. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4551>
- Karkare S.U., Bhattacharjee S., Kamble P. et al. Prevalence and predictors of antidepressant prescribing in nursing home residents in the United States // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 9 (2) – Pp. 109–119. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.03.001>
- Safarova T.P. Depressive disorders in late age: clinical features and course // *Psychiatry*. – 2019. – No. 17 (3). – P. 87–97. – DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-3-87-97>
- Mosolov S.N. Clinical application of modern antidepressants. – SPb.: Medical information agency, 1995. – 568 p.
- Tkacheva O.N. General principles of pharmacotherapy in the elderly and old age: methodological recommendations. – M.: Prometei, 2019. – 26 p.

8. Seppala L.J., Wermelink A., de Vries M. et al. Fall-risk-increasing drugs: A Systematic review and meta-analysis: II. Psychotropics // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2018. – Vol. 19 (4). – Pp. 371.e11–371.e17. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098>
9. Deandrea S., Lucenteforte E., Bravi F. et al. Risk factors for falls in community-dwelling older people a systematic review and meta-analysis // *Epidemiology*. – 2010. – Vol. 21 (5). – Pp. 658–668. – DOI: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181e89905>
10. ВОЗ. Падения. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/falls> (дата обращения 12.08.2022).
11. Keep on your feet—preventing older adult falls. – Available at: <https://www.cdc.gov/injury/features/older-adult-falls/index.html> (accessed August 12, 2022).
12. National Institute for Health and Care Excellence. Falls in older people. – Available at: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/falls-in-older-people> (accessed August 12, 2022).
13. Darowski A., Chambers S.A., Chambers D.J. Antidepressants and falls in the elderly // *Drugs Aging*. – 2009. – Vol. 26 (5). – Pp. 381–94. – DOI: <https://doi.org/10.2165/00002512-200926050-00002>
14. Thapa P.B., Gideon P., Cost T.W. et al. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents // *The New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 339 (13). – Pp. 875–882. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199809243391303>
15. Hubbard R., Farrington P., Smith C. et al. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture // *American Journal of Epidemiology*. – 2003. – Vol. 158. – Pp. 77–84. – DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwg114>
16. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – Москва: Восток, 1996. – 242 с.
17. Van Poelgeest E.P., Pronk A.C., Rhebergen D. et al. Depression, antidepressants and fall risk: therapeutic dilemmas—a clinical review // *European Geriatric Medicine*. – 2021. – Vol. 12 (3). – Pp. 585–596. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00475-7>
18. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством // Александровский Ю.А., Незнанова Н.Г. Психиатрия. Краткое издание: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 760 с. – С. 299–322.
19. Sleeper R., Bond C.A., Rojas-Fernandez C. Psychotropic drugs and falls: new evidence pertaining to serotonin reuptake inhibitors // *Pharmacotherapy*. – 2000. – Vol. 20. – Pp. 308–317. – DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.20.4.308.34885>
20. Williams L.J., Henry M.J., Berk M. et al. SSRI use and bone mineral density in women with a history of depression // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 23 (2). – Pp. 84–87. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3282f2b3bb>
21. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. IV / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Эко, 2003. – 742 с.
22. Haney E.M., Chan B.K., Diem S.J. et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men // *Archives of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 167 (12). – Pp. 1246–1251. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1246>
23. Diem S.J., Blackwell T.L., Stone K.L. et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: The study of osteoporotic fractures // *Archives of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 167 (12). – Pp. 1240–1245. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1240>
24. Lotrich F.E., Pollock B.G. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2005. – Vol. 45 (10). – Pp. 1106–1122. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0091270005280297>
25. Leclerc B.S., Begin C., Cadieux E. et al. Risk factors for falling among community-dwelling seniors using home-care services: an extended hazards model with time-dependent covariates and multiple events // *Chronic Diseases in Canada*. – 2008. – Vol. 28 (4). – Pp. 111–120.
26. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XII / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Эко, 2011. – 760 с.
27. Pacher P., Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? // *Current Pharmaceutical Design*. – 2004. – Vol. 10 (20). – Pp. 2463–2475. – DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612043383872>
28. US Food and Drug Administration. Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. – Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm297391.htm> (accessed August 12, 2022).
29. Jacob S., Spinler S.A. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2006. – Vol. 40 (9). – Pp. 1618–1622. – DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1G293>
30. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). 8-е изд. / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М.: Эко, 2007. – 803 с.
31. Renneboog B., Musch W., Vandemergel X. et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits // *The American Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 119 (1). – Pp. 71e1–71e8. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.026>
8. Seppala L.J., Wermelink A., de Vries M. et al. Fall-risk-increasing drugs: A Systematic review and meta-analysis: II. Psychotropics // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2018. – Vol. 19 (4). – Pp. 371.e11–371.e17. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098>
9. Deandrea S., Lucenteforte E., Bravi F. et al. Risk factors for falls in community-dwelling older people a systematic review and meta-analysis // *Epidemiology*. – 2010. – Vol. 21 (5). – Pp. 658–668. – DOI: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181e89905>
10. ВОЗ. Падения. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/falls> (дата обращения 12.08.2022).
11. Keep on your feet—preventing older adult falls. – Available at: <https://www.cdc.gov/injury/features/older-adult-falls/index.html> (accessed August 12, 2022).
12. National Institute for Health and Care Excellence. Falls in older people. – Available at: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/falls-in-older-people> (accessed August 12, 2022).
13. Darowski A., Chambers S.A., Chambers D.J. Antidepressants and falls in the elderly // *Drugs Aging*. – 2009. – Vol. 26 (5). – Pp. 381–94. – DOI: <https://doi.org/10.2165/00002512-200926050-00002>
14. Thapa P.B., Gideon P., Cost T.W. et al. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents // *The New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 339 (13). – Pp. 875–882. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199809243391303>
15. Hubbard R., Farrington P., Smith C. et al. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture // *American Journal of Epidemiology*. – 2003. – Vol. 158. – Pp. 77–84. – DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwg114>
16. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – Moskva: Vostok, 1996. – 242 s.
17. Van Poelgeest E.P., Pronk A.C., Rhebergen D. et al. Depression, antidepressants and fall risk: therapeutic dilemmas—a clinical review // *European Geriatric Medicine*. – 2021. – Vol. 12 (3). – Pp. 585–596. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00475-7>
18. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Lechenie bol'nykh s rekurrentnym depressivnym rasstroystvom // Aleksandrovskii Yu.A., Neznanova N.G. Psikhiatriya. Kratkoe izdanie: natsional'noe rukovodstvo. 2-e izd. M.: GEOTAR-Media, 2021. – 760 s. – S. 299–322.
19. Sleeper R., Bond C.A., Rojas-Fernandez C. Psychotropic drugs and falls: new evidence pertaining to serotonin reuptake inhibitors // *Pharmacotherapy*. – 2000. – Vol. 20. – Pp. 308–317. – DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.20.4.308.34885>
20. Williams L.J., Henry M.J., Berk M. et al. SSRI use and bone mineral density in women with a history of depression // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 23 (2). – Pp. 84–87. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3282f2b3bb>
21. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Vyp. IV / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – M.: Ekho, 2003. – 742 s.
22. Haney E.M., Chan B.K., Diem S.J. et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men // *Archives of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 167 (12). – Pp. 1246–1251. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1246>
23. Diem S.J., Blackwell T.L., Stone K.L. et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: The study of osteoporotic fractures // *Archives of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 167 (12). – Pp. 1240–1245. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1240>
24. Lotrich F.E., Pollock B.G. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2005. – Vol. 45 (10). – Pp. 1106–1122. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0091270005280297>
25. Leclerc B.S., Begin C., Cadieux E. et al. Risk factors for falling among community-dwelling seniors using home-care services: an extended hazards model with time-dependent covariates and multiple events // *Chronic Diseases in Canada*. – 2008. – Vol. 28 (4). – Pp. 111–120.
26. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Vyp. XII / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – M.: Ekho, 2011. – 760 s.
27. Pacher P., Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? // *Current Pharmaceutical Design*. – 2004. – Vol. 10 (20). – Pp. 2463–2475. – DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612043383872>
28. US Food and Drug Administration. Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. – Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm297391.htm> (accessed August 12, 2022).
29. Jacob S., Spinler S.A. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2006. – Vol. 40 (9). – Pp. 1618–1622. – DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1G293>
30. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). 8-e izd. / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – M.: Ekho, 2007. – 803 s.
31. Renneboog B., Musch W., Vandemergel X. et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits // *The American Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 119 (1). – Pp. 71e1–71e8. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.026>

32. Nelson G. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs): Pharmacology, administration, and side effects. – Available at: https://www.uptodate.com/contents/serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-snr-is-pharmacology-administration-and-side-effects?search=Serotonin%20and%20norepinephrine%20reuptake%20inhibitors&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed August 12, 2022).
33. Shea M.L., Garfield L.D., Teitelbaum S. et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor therapy in late-life depression is associated with increased marker of bone resorption // *Osteoporosis International: a Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. – 2013. – Vol. 24. – Pp. 1741–1749. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2170-z>
34. Letmaier M., Painold A., Holl A.K. et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 15. – Pp. 739–748. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145711001192>
35. Gandhi S., Shariff S.Z., Al-Jaishi A. et al. Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults // *American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation*. – 2017. – Vol. 69. – Pp. 87–96. – DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.020>
36. Seifert J., Letmaier M., Greiner T. et al. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program—an update // *Journal of Neural Transmission*. – 2021. – Vol. 128. – Pp. 1249–1264. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02369-1>
37. Leth-Møller K.B., Hansen A.H., Torstensson M. et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study // *British Medical Journal*. – 2016. – Vol. 6. – Art. no. e011200. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011200>
38. Anderson I.M., Ferrer I.N., Baldwin R.C. et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines // *Journal of Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 22. – Pp. 343–396. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881107088441>
39. Mittmann N., Herrmann N., Shulman K.I. et al. The effectiveness of antidepressants in elderly depressed outpatients: a prospective case series study // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60. – Pp. 690–697. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n1008>
40. Flint A.J., Rifat S.L. The treatment of psychotic depression in later life: a comparison of pharmacotherapy and ECT // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 1998. – Vol. 13. – Pp. 23–28.
41. Ахлпкин Р.В., Букреева Н.Д., Вазагаева Т.И. и др. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство // *Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. Минздрав РФ*. – 2021. – 89 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_2 (дата обращения 16.08.2022).
42. Стал С.М. Основы психофармакологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 376–377.
43. Мнение экспертов. Лекарственные средства, применение которых может вызвать развитие или ухудшение сердечной недостаточности: основные положения заявления экспертов Американской ассоциации кардиологов // *Доказательная кардиология (электронная версия)*. – 2017. – № 10 (1). – С. 26–40.
44. Freeman R., Abuzinadah A.R., Gibbons C. et al. Orthostatic hypotension JACC state-of-the-art review // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72 (11). – Pp. 1294–1309. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.079>
45. Ooi W.L., Hossain M., Lipsitz L.A. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents // *The American Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 108 (2). – Pp. 106–111. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00425-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00425-8)
46. Cole M.G., Elie L.M., McCusker J. et al. Feasibility and effectiveness of treatments for depression in elderly medical inpatients: a systematic review // *International Psychogeriatrics*. – 2000. – Vol. 12 (4). – Pp. 453–461. – DOI: <https://doi.org/10.1017/s1041610200006578>
47. Dewan M.J., Huszonek J., Koss M. et al. The use of antidepressants in the elderly: 1986 and 1989 // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 1992. – Vol. 5 (1). – Pp. 40–44. – DOI: <https://doi.org/10.1177/002383099200500107>
48. Малин Д.И., Медведев В.М. Побочное действие антидепрессантов // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2002. – т. 4, № 5. – С. 190–194.
49. Jefferson J.W. A review of the cardiovascular effects and toxicity of tricyclic antidepressants // *Psychosomatic Medicine*. – 1975. – Vol. 37 (2). – Pp. 160–179. – DOI: <https://doi.org/10.1097/00006842-197503000-00006>
50. Feenstra J., Grobbee D.E., Remme W.J. et al. Drug-induced heart failure // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 33. – Pp. 1152–1162. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00006-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00006-6)
51. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – 7-е изд., перераб. и доп. / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яценцова. – М.: Эко, 2006. – 976 с.
52. Cunningham L.A., Borison R.L., Carman J.S. et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1994. – Vol. 14. – P. 99.
53. Labbate L.A., Fava M., Rosenbaum J.F. et al. Drugs for the treatment of depression. In: *Handbook of Psychiatric Drug Therapy, Sixth Edition*. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – 54 p.
32. Nelson G. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs): Pharmacology, administration, and side effects. – Available at: https://www.uptodate.com/contents/serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-snr-is-pharmacology-administration-and-side-effects?search=Serotonin%20and%20norepinephrine%20reuptake%20inhibitors&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed August 12, 2022).
33. Shea M.L., Garfield L.D., Teitelbaum S. et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor therapy in late-life depression is associated with increased marker of bone resorption // *Osteoporosis International: a Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. – 2013. – Vol. 24. – Pp. 1741–1749. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2170-z>
34. Letmaier M., Painold A., Holl A.K. et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 15. – Pp. 739–748. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145711001192>
35. Gandhi S., Shariff S.Z., Al-Jaishi A. et al. Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults // *American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation*. – 2017. – Vol. 69. – Pp. 87–96. – DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.020>
36. Seifert J., Letmaier M., Greiner T. et al. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program—an update // *Journal of Neural Transmission*. – 2021. – Vol. 128. – Pp. 1249–1264. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02369-1>
37. Leth-Møller K.B., Hansen A.H., Torstensson M. et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study // *British Medical Journal*. – 2016. – Vol. 6. – Art. no. e011200. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011200>
38. Anderson I.M., Ferrer I.N., Baldwin R.C. et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines // *Journal of Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 22. – Pp. 343–396. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881107088441>
39. Mittmann N., Herrmann N., Shulman K.I. et al. The effectiveness of antidepressants in elderly depressed outpatients: a prospective case series study // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60. – P. 690–697. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n1008>
40. Flint A.J., Rifat S.L. The treatment of psychotic depression in later life: a comparison of pharmacotherapy and ECT // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 1998. – Vol. 13. – Pp. 23–28.
41. Akhapiin R.V., Bukreeva N.D., Vazagaeva T.I. i dr. Depressivnyi epizod. Rekurrentnoe depressivnoe rasstroistvo // *Klinicheskie rekomendatsii. Vzroslye. Elektronnoe izdanie. Minzdrav RF*. – 2021. – 89 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_2 (data obrashcheniya 16.08.2022).
42. Stal S.M. Osnovy psikhofarmakologii. – M.: GEOTAR-Media, 2021. – S. 376–377.
43. Mnenie ekspertov. Lekarstvennyye sredstva, primeneniye kotorykh mozhets vyzyvat' razvitiye ili utuzheleniye serdetsnoy nedostatochnosti: osnovnyye polozheniya zayavleniya ekspertov Amerikanskoi assotsiatsii kardiologov // *Dokazatel'naya kardiologiya (elektronnaya versiya)*. – 2017. – № 10 (1). – S. 26–40.
44. Freeman R., Abuzinadah A.R., Gibbons C. et al. Orthostatic hypotension JACC state-of-the-art review // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72 (11). – Pp. 1294–1309. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.079>
45. Ooi W.L., Hossain M., Lipsitz L.A. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents // *The American Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 108 (2). – Pp. 106–111. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00425-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00425-8)
46. Cole M.G., Elie L.M., McCusker J. et al. Feasibility and effectiveness of treatments for depression in elderly medical inpatients: a systematic review // *International Psychogeriatrics*. – 2000. – Vol. 12 (4). – Pp. 453–461. – DOI: <https://doi.org/10.1017/s1041610200006578>
47. Dewan M.J., Huszonek J., Koss M. et al. The use of antidepressants in the elderly: 1986 and 1989 // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 1992. – Vol. 5 (1). – Pp. 40–44. – DOI: <https://doi.org/10.1177/002383099200500107>
48. Malin D.I., Medvedev V.M. Pobochnoe deistvie antidepressantov // *Dal'nevostochniy meditsinskii zhurnal*. – 2002. – t. 4, № 5. – S. 190–194.
49. Jefferson J.W. A review of the cardiovascular effects and toxicity of tricyclic antidepressants // *Psychosomatic Medicine*. – 1975. – Vol. 37 (2). – Pp. 160–179. – DOI: <https://doi.org/10.1097/00006842-197503000-00006>
50. Feenstra J., Grobbee D.E., Remme W.J. et al. Drug-induced heart failure // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 33. – Pp. 1152–1162. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00006-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00006-6)
51. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). – 7-e izd., pererab. i dop. / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yatsnetsova. – M.: Ekho, 2006. – 976 s.
52. Cunningham L.A., Borison R.L., Carman J.S. et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1994. – Vol. 14. – P. 99.
53. Labbate L.A., Fava M., Rosenbaum J.F. et al. Drugs for the treatment of depression. In: *Handbook of Psychiatric Drug Therapy, Sixth Edition*. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – 54 p.

54. Hirsch M., Birnbaum R.J. Atypical antidepressants: Pharmacology, administration, and side effects. – Available at: https://www.uptodate.com/contents/atypical-antidepressants-pharmacology-administration-and-side-effects?search=agomelatine§ionRank=1&age_type=default&anchor=H20531439&source=machineLearning&selectedTitle=1~18&display_rank=1#H20531439 (accessed August 18, 2022).
55. McAllister-Williams R.H., Baldwin D.S., Haddad P.M. et al. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine // *Human Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 25. – P. 95. – DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.1094>
56. Montgomery S.A. Safety of mirtazapine: a review // *International Clinical Psychopharmacology*. – 1995. – Vol. 10 (4). – P. 37. – DOI: <https://doi.org/10.1097/O0004850-199512004-00006>
57. UpToDate. Side effects of antidepressant medications. – Available at: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH%2F62488&topicKey=PSYCH%2F14675&search=antidepressants%20side%20effects&rank=1~150&source=see_link (accessed August 18, 2022).
58. Jung Y.S., Suh D., Choi H.S. et al. Risk of Fall-Related Injuries Associated with Antidepressant Use in Elderly Patients: A Nationwide Matched Cohort Study // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19 (4). – Art. no. 2298. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19042298>
59. Reeve E., Thompson W., Farrell B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action // *European Journal of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 38. – Pp. 3–11. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.021>
60. Laberge S., Crizzle A.M. A literature review of psychotropic medications and alcohol as risk factors for falls in community dwelling older adults // *Clinical Drug Investigation*. – 2019. – Vol. 39 (2). – Pp. 117–139. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0721-6>
61. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рыжкин П.В. и др. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств*. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
62. Department of Medicine Clinical Pharmacology. Drug Interactions. – Available at: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/> (accessed August 18, 2022).
63. Medscape. Drug Interaction Checker. – Available at: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (accessed August 18, 2022).
64. Drugs.com. Drug Interactions Checker. – Available at: https://www.drugs.com/drug_interactions.html (accessed August 18, 2022).
65. Harrison S.L., Cations M., Jessop T. et al. Approaches to deprescribing psychotropic medications for changed behaviours in long-term care residents living with dementia // *Drugs Aging*. – 2019. – Vol. 36 (2). – Pp. 125–136. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0623-6>
66. Marvin V., Ward E., Poots A.J. et al. Deprescribing medicines in the acute setting to reduce the risk of falls // *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. – 2017. – Vol. 24 (1). – Pp. 10–15. – DOI: <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2016-001003>
67. UpToDate. Drug properties and doses of antidepressants in older adults and medically ill. – Available at: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PC%2F57207&topicKey=PSYCH%2F1719&search=elder%20patients%20antidepressants&rank=1~150&source=see_link (accessed August 18, 2022).
68. Switching Antidepressants. – Available at: <https://wiki.psychiatrienet.nl/wiki/SwitchAntidepressants> (accessed August 18, 2022).
69. Stahl S.M. Prescriber's Guide 6th edition. – Cambridge: Cambridge University Press, 2017. – 894 p.
70. Winner J.G., Carhart J.M., Altar C.A. et al. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder // *Discovery Medicine*. – 2013. – Vol. 16 (89). – Pp. 219–27.
71. Shelton R.C., Parikh S.V., Law R.A. et al. Combinatorial pharmacogenomic algorithm is predictive of citalopram and escitalopram metabolism in patients with major depressive disorder // *Psychiatry Research*. – 2020. – Vol. 290. – Art. no. 113017. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113017>
72. Seppala L.J., Petrovic M., Ryg J. et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs // *Age Ageing*. – 2021. – Vol. 50 (4). – Pp. 1189–1199. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa249>
73. EuGMS Task and Finish on FRID. Accompanying deprescribing tool for STOPPFalls. – URL: <https://kik.amc.nl/falls/decision-tree/> (accessed August 19, 2022).
54. Hirsch M., Birnbaum R.J. Atypical antidepressants: Pharmacology, administration, and side effects. – Available at: https://www.uptodate.com/contents/atypical-antidepressants-pharmacology-administration-and-side-effects?search=agomelatine§ionRank=1&age_type=default&anchor=H20531439&source=machineLearning&selectedTitle=1~18&display_rank=1#H20531439 (accessed August 18, 2022).
55. McAllister-Williams R.H., Baldwin D.S., Haddad P.M. et al. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine // *Human Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 25. – P. 95. – DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.1094>
56. Montgomery S.A. Safety of mirtazapine: a review // *International Clinical Psychopharmacology*. – 1995. – Vol. 10 (4). – P. 37. – DOI: <https://doi.org/10.1097/O0004850-199512004-00006>
57. UpToDate. Side effects of antidepressant medications. – Available at: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH%2F62488&topicKey=PSYCH%2F14675&search=antidepressants%20side%20effects&rank=1~150&source=see_link (accessed August 18, 2022).
58. Jung Y.S., Suh D., Choi H.S. et al. Risk of Fall-Related Injuries Associated with Antidepressant Use in Elderly Patients: A Nationwide Matched Cohort Study // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19 (4). – Art. no. 2298. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19042298>
59. Reeve E., Thompson W., Farrell B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action // *European Journal of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 38. – Pp. 3–11. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.021>
60. Laberge S., Crizzle A.M. A literature review of psychotropic medications and alcohol as risk factors for falls in community dwelling older adults // *Clinical Drug Investigation*. – 2019. – Vol. 39 (2). – Pp. 117–139. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0721-6>
61. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryjkin P.V. i dr. Lekarstvennyye vzaimodeistviya preparatov, primenyaemykh v psikiatricheskoj praktike // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv*. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
62. Department of Medicine Clinical Pharmacology. Drug Interactions. – Available at: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/> (accessed August 18, 2022).
63. Medscape. Drug Interaction Checker. – Available at: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (accessed August 18, 2022).
64. Drugs.com. Drug Interactions Checker. – Available at: https://www.drugs.com/drug_interactions.html (accessed August 18, 2022).
65. Harrison S.L., Cations M., Jessop T. et al. Approaches to deprescribing psychotropic medications for changed behaviours in long-term care residents living with dementia // *Drugs Aging*. – 2019. – Vol. 36 (2). – Pp. 125–136. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0623-6>
66. Marvin V., Ward E., Poots A.J. et al. Deprescribing medicines in the acute setting to reduce the risk of falls // *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. – 2017. – Vol. 24 (1). – Pp. 10–15. – DOI: <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2016-001003>
67. UpToDate. Drug properties and doses of antidepressants in older adults and medically ill. – Available at: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PC%2F57207&topicKey=PSYCH%2F1719&search=elder%20patients%20antidepressants&rank=1~150&source=see_link (accessed August 18, 2022).
68. Switching Antidepressants. – Available at: <https://wiki.psychiatrienet.nl/wiki/SwitchAntidepressants> (accessed August 18, 2022).
69. Stahl S.M. Prescriber's Guide 6th edition. – Cambridge: Cambridge University Press, 2017. – 894 p.
70. Winner J.G., Carhart J.M., Altar C.A. et al. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder // *Discovery Medicine*. – 2013. – Vol. 16 (89). – Pp. 219–27.
71. Shelton R.C., Parikh S.V., Law R.A. et al. Combinatorial pharmacogenomic algorithm is predictive of citalopram and escitalopram metabolism in patients with major depressive disorder // *Psychiatry Research*. – 2020. – Vol. 290. – Art. no. 113017. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113017>
72. Seppala L.J., Petrovic M., Ryg J. et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs // *Age Ageing*. – 2021. – Vol. 50 (4). – Pp. 1189–1199. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa249>
73. EuGMS Task and Finish on FRID. Accompanying deprescribing tool for STOPPFalls. – URL: <https://kik.amc.nl/falls/decision-tree/> (accessed August 19, 2022).

Дифференцированный подход к выбору нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста в условиях стационара

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – разработка дифференцированного подхода к выбору типов нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста.

Материал и методы. Исследовали группы госпитализированных больных в возрасте 60 лет и старше с легкой, умеренной и тяжелой депрессией (по МКБ-10), получавших в течение 28 дней монотерапию антидепрессантами (43 человека) или комплексную антидепрессивную терапию в сочетании с карнисетином (20), церебролизином (20), цитиколином (20), этилметилгидроксипиридина сукцинатом (ЭМГПС) (25) и актовегином (25). Предикторами низкого терапевтического ответа (ПНТО) считали жалобы на ухудшение памяти, одинокое проживание и наличие лейкоароза на компьютерной томограмме мозга. Эффективность терапии (изменение суммарных оценок HAMD-17 в процентах) сравнивали в подгруппах с нейропротекторами и в группе сравнения у больных с двумя и более ПНТО, а также у пациентов со сложными (тревожными, сенесто-ипохондрическими) и затяжными (≥ 6 мес.) депрессиями.

Результаты. К 28-му дню лечения все больные с наличием ПНТО в подгруппах с добавлением нейропротекторов были респондерами ($\geq 50\%$ изменения) с достоверно более высокой эффективностью терапии, чем в группе сравнения (36,0 %, $p < 0,05$). Эффективность терапии была достоверно выше в подгруппе с добавлением актовегина, чем в подгруппах церебролизина и цитиколина (73,7 против 55,6 и 52,0 % соответственно, $p < 0,05$). При сложных депрессиях эффективность терапии в подгруппе церебролизина статистически не отличалась от эффективности в группе сравнения. При затяжных депрессиях статистически значимых различий в эффективности между подгруппой с добавлением цитиколина и группой монотерапии не было выявлено. Наибольшая эффективность терапии сложных и затяжных депрессий, достоверно отличавшаяся от эффективности в группе монотерапии ($p < 0,01$), отмечалась в подгруппах с добавлением актовегина и ЭМГПС.

Заключение. При наличии показаний к назначению комплексной антидепрессивной терапии (двух и более ПНТО) у депрессивных больных позднего возраста все изученные нейропротективные препараты продемонстрировали высокую эффективность по сравнению с монотерапией. При сложных депрессиях менее эффективным оказалось сочетание антидепрессантов с церебролизином, при затяжных – с цитиколином. В качестве универсальных препаратов выбора для проведения комплексной терапии наиболее трудных категорий пожилых депрессивных больных в условиях стационара можно рассматривать нейропротекторы актовегин и ЭМГПС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессии позднего возраста, антидепрессанты, нейропротективные препараты, предикторы низкого терапевтического ответа

КОНТАКТ: Яковлева Ольга Борисовна, yakob2003@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2653-0427

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. Дифференцированный подход к выбору нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста в условиях стационара // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 34–42. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.56.11.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A Differentiated Approach to the Choice of a Neuroprotective Drugs During Complex Antidepressant Therapy of Elderly Depressive Patients in a Hospital Setting

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

Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. Development of a differentiated approach to the choice of types of neuroprotective drugs in the course of complex antidepressant therapy in depressive elderly patients.

Material and methods. We studied groups of hospitalized patients aged – 60 years with mild, moderate and severe depression (according to ICD-10) who received antidepressant monotherapy for 28 days (43 people) or complex antidepressant therapy in combination with carnitine (20), cerebrolysin (20), citicoline (20), ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) (25) and actovegin (25). Complaints about memory impairment, living alone, and the presence of leukoarosis on brain CT were considered predictors of low therapeutic response (LTRP). Efficacy of therapy (change in total HAMD-17 scores in %) was compared in subgroups with neuroprotectors and in the comparison group in patients with 2 or more LTRPs, as well as in patients with complex (anxious, senesto-hypochondriacal) and prolonged (≥ 6 months) depressions.

Results. By the 28th day of treatment, all patients with LTRPs in the subgroups with the addition of neuroprotectors were responders (≥ 50 % change) with a significantly higher efficacy of therapy than in the monotherapy group (36.0 %, $p < 0.05$). The efficacy of therapy was significantly higher in the subgroup with the addition of actovegin than in the subgroups with cerebrolysin and citicoline (73.7 % versus 55.6 and 52.0 %, respectively, $p < 0.05$). In complex depression, the effectiveness of therapy in the subgroup with cerebrolysin did not statistically differ from the comparison group. In chronic depression, no statistically significant difference in efficacy was found between the citicoline-supplemented subgroup and the monotherapy group. The highest efficacy in the treatment of complex and prolonged depression was observed in subgroups with the addition of actovegin and EMHPS, which significantly differed from the group with monotherapy ($p < 0.01$).

Conclusion. If there are indications for prescribing complex antidepressant therapy (2 or more LTRPs) in depressive patients of late age, all studied neuroprotective drugs demonstrated high efficiency compared to monotherapy. In complex depressions, the combination of antidepressants with cerebrolysin turned out to be less effective, in protracted depressions – with citicoline. Neuroprotectors actovegin and EMHPS can be considered universal drugs of choice for complex therapy of the most difficult categories of elderly depressive patients in a hospital setting.

KEY WORDS: depression of late age, antidepressants, neuroprotective drugs, predictors of low therapeutic response

CONTACT: Olga B. Yakovleva, yakob2003@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2653-0427

CITATION: Yakovleva O.B., Safarova T.P., Gavrilova S.I. Differentiated Approach to the Choice of a Neuroprotective Drugs During Complex Antidepressant Therapy of Elderly Depressive Patients in a Hospital Setting // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders] – 2022. – No. 4. – Pp. 34–42. – DOI: 0.21265/PSYPH.2022.56.11.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Депрессии позднего возраста являются одной из наиболее важных проблем в геронтопсихиатрии по причине их высокой распространенности (10–25 %) и значимости в популяции лиц пожилого возраста [1, 2]. Они резко ухудшают качество жизни, утяжеляют течение коморбидной соматической патологии, ускоряют процессы старения, повышают риск развития деменции и смертности, а также значительно увеличивают нагрузку на социальные службы и медицинские учреждения [1, 3, 4]. В связи с этим успешное лечение депрессий в старости является не только медицинской, но и социально значимой задачей.

Несмотря на успехи психофармакологии, эффективность лечения депрессий в старости по-прежнему остается ниже, чем в среднем возрасте [5]. Антидепрессивная терапия в позднем возрасте часто сопровождается более медленным развитием терапевтического ответа, повышенным риском развития нежелательных явлений и осложнений, высокой частотой «неполных» выходов из депрессий и их быстрым рецидивированием.

В настоящее время к патогенетическим механизмам развития депрессии относят не только генетическую предрасположенность и дефицит моноаминов, но также снижение нейропластичности, увеличение уровня воспалительных цитокинов, окислительный стресс, снижение энергетического обмена (митохондриального дыхания клеток) и дисфункцию глутаматного обмена, приводящую к эксайтотоксичности [6–9].

Антидепрессивная терапия позволяет запустить обратный механизм нейропрогрессии. Однако в позднем возрасте регенеративные процессы нейропластичности значительно затрудняются многочисленными специфическими факторами старения. В старости повышенная частота церебральных изменений сосудисто-нейродегенеративного генеза и коморбидная соматическая патология приводят к персистирующему хроническому воспалению, накоплению свободных радикалов, разрушающих фосфолипидный слой нейрональных мембран со снижением энергетического метаболизма и процессов биосинтеза, и др. [10]. Таким образом, в позднем возрасте депрессия у большинства больных развивается на фоне уже существующих нейробиохимических изменений.

Наши предшествующие исследования показали возможность повышения эффективности и скорости терапевтического ответа у пожилых депрессивных больных путем добавления к их антидепрессивной терапии препаратов нейротрофического, нейрометаболического и нейропротективного действия [11].

В качестве предикторов терапевтического ответа/ремиссии на антидепрессанты при геронтопсихиатрических депрессиях [12] выделяют группы социодемографических, когнитивных, нейроимейджинговых и клинических параметров. В отличие от результатов исследований, проводимых среди пациентов среднего возраста, фармакогеномные предикторы и воспалительные биомаркеры ответа на антидепрессивную терапию в позднем возрасте пока еще мало изучены, а их результаты не ясны.

В ранее проведенных нами исследованиях были выявлены предикторы низкого терапевтического ответа (ПНТО) у больных позднего возраста, непосредственно связанные со специфическими факторами старения: социальным (проживание в ситуации одиночества), органическим (выраженность диффузного поражения подкоркового белого вещества мозга) и смешанным клинико-нейрокогнитивным (субъективные жалобы на снижение памяти). Были разработаны показания к назначению комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с нейропротективными препаратами при лечении депрессий позднего возраста: наличие двух и более ПНТО, а также сложные по психопатологической структуре депрессии (в сочетании с тревожными, сенестопатическими и бредовыми расстройствами) и затяжные депрессии (≥ 6 мес.) [13].

Цель настоящего исследования – разработка дифференцированного подхода к выбору типов нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись 149 госпитализированных пациентов в возрасте 60 лет и старше с депрессивными эпизодами легкой, средней и тяжелой степени тяжести по классификации МКБ-10. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась с одобрения локального Этического комитета ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 408 от 26.12.2017), с соблюдением этических норм и правил биомедицинских исследований (Хельсинское соглашение Всемирной медицинской ассоциации в редакциях 1975/2013 гг.).

В течение четырех недель группа сравнения (43 пациента) получала монотерапию антидепрессантами нового поколения (флувоксамин, венлафаксин или агомелатин), а 106 пациентов получали комплексную терапию теми же антидепрессантами в сочетании с одним из препаратов нейропротективного действия. Церебролизин получали 20 человек, карнитетин – 20 человек, цитиколин – 20 человек, этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) – 25 человек, актовегин – 21 человек.

Церебролизин назначали в виде внутривенных капельных инфузий в дозе 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Карнитетин назначали в дозе 1000 мг/сут (по 2 капсулы 2 раза в день). Цитиколин назначали по 500 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора № 5, затем – по 1000 мг (4,0 мл) в/в капельно. ЭМГПС назначали по 200 мг (4,0 мл) в/в капельно № 10, а затем в виде внутримышечных инъекций в той же дозировке по 200 мг (4,0 мл) с перерывами на выходные дни. Актовегин назначали внутримышечно в дозе 5,0 мл (200 мг) 1 раз в день утром.

Все больные были обследованы клиническим, психометрическим (депрессивная шкала Гамильтона HAMD-17, шкала Гамильтона для оценки тревоги HARS, шкалы общего клинического впечатления CGI-S и CGI-I, краткий тест оценки когнитивного статуса

MMSE, тест запоминания 10 слов, тест рисования часов) и нейроишемджинговым (компьютерная томография головного мозга) методами исследования.

Критериями эффективности являлись изменения средней суммарной оценки тяжести депрессии по шкале HAMD-17 (в процентах по отношению к исходной) и доля респондеров, т. е. больных, достигших к 28-му дню терапии 50%-ной редукции депрессивной симптоматики по суммарной оценке шкалы HAMD-17 по сравнению с исходной. Психометрическую оценку больных проводили в 0-й день (до начала лечения) и на 28-й день терапии.

Обе группы больных с моно- и комплексной антидепрессивной терапией не имели достоверных различий по основным социодемографическим и клиническим характеристикам (табл. 1).

Как видно из представленной таблицы, достоверные межгрупповые различия наблюдались только по отдельным показателям нескольких групп. Так, больные, получавшие церебролизин, характеризовались наиболее «молодым» возрастом (64,0), хотя отличия были достоверны только для пациентов, принимавших ЭМГПС (70,0 лет, $p < 0,05$). У больных, получавших актовегин, чаще встречались депрессии из круга биполярных аффективных расстройств, хотя различия были достоверны только для больных, получавших ЭМГПС (42,9 и 12 % соответственно с $p < 0,05$). Кроме того, в группе больных, принимавших карнитетин, реже отмечались жалобы на ухудшение памяти (55 % больных) с достоверностью различий с пациентами, получавшими цитиколин (90 % больных, $p < 0,05$) и ЭМГПС (88 % больных, $p < 0,05$).

Вместе с тем группы были сопоставимы по всем остальным значимым параметрам (полу, условиям проживания, тяжести депрессии и тревоги, уровню когнитивной деятельности, числу соматических заболеваний, приходящихся на одного больного, встречаемости лейкоароза на компьютерной томограмме головного мозга и частоте наличия двух и более ПНТО), что позволяло провести дальнейший межгрупповой сравнительный анализ.

Статистический анализ результатов проводили в программе Statistica 10.0 for Windows с использованием непараметрического корреляционного анализа (ранговые корреляции Спирмена), непараметрического анализа сравнения средних двух независимых групп (U-критерий Манна – Уитни) и сравнения множества средних нескольких независимых групп (H-критерий дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса), а также частоты отдельных показателей (критерий χ^2).

Результаты

Как показали предыдущие проведенные нами исследования, комплексная антидепрессивная терапия в сочетании с нейропротекторами повышает общую эффективность лечения депрессий позднего возраста за счет группы наиболее трудных для терапии больных с двумя и более ПНТО. Именно их наличие у пожилых пациентов является показанием для обязательного назначения аугментивной терапии нейропротективными препаратами.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пожилых депрессивных больных, получавших комплексную антидепрессивную терапию нейропротекторами разных типов, и группы сравнения, получавшей монотерапию антидепрессантами ($n = 149$)**Table 1.** Clinical characteristics of groups of elderly depressive patients with complex antidepressant therapy with different types of neuroprotectors and comparison groups with antidepressant monotherapy ($n = 149$)

Параметр сравнения	Нейропротектор					
	Карницетин $n = 20$	Церебролизин $n = 20$	Цитиколин $n = 20$	ЭМГПС $n = 25$	Актовегин $n = 21$	Монотерапия $n = 43$
Пол М/Ж (абс. и %)	4/16 (20/80)	5/15 25 % (25/75)	5/15 (25/75)	5/20 (20/80)	7/14 (33,3/66,7)	12/31 (28/72)
Возраст больных ^о	68,0 [61,5; 73,0]	64,0 [62,0; 70,5]	69,5 [64,5; 74,0]	70,0† [68; 77]	69,0 [66; 76]	69,0 [63; 74]
Общая оценка HAMD-17 ^о	23,5 [20; 26]	22,0 [20,5; 24,0]	22,0 [19,0; 23,5]	24,0 [21; 25]	23,0 [22; 24]	24,0 [21; 26]
Общая оценка HARS ^о	19,5 [16; 21]	19,0 [17; 21]	22,0 [19,0; 23,5]	20,0 [16; 22]	20,0 [18; 23]	22,0 [18; 24]
Общая оценка MMSE ^о	28,0 [26,5; 29,0]	27,0 [26; 28]	26,5 [25; 28]	26,0 [25; 27]	27 [25; 28]	27 [25; 28]
Число соматических заболеваний	3,0 [2,5; 4,0]	3,5 [2,5; 4,5]	3,0 [3; 4]	4,0 [3; 5]	4,0 [3; 4]	4 [3; 5]
Наличие не менее чем двух ПНТО, %	10–50	11–55	11–55	17–68	13–61,9	22–51,1
«Сложные» депрессии, %	10–50	5–25*	11–55	13–52	19–90,5	30–69,7
Затяжные депрессии (≥ 6 мес.), %	5–25	7–35	4–20	6–24	6–28,6	16–37,2

^о – данные представлены в виде медианы Q [25; 75].

Различия сравнения множества средних статистически значимы (по H -критерию дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса): † – $p < 0,05$.

Межгрупповые различия частот статистически значимы (коэффициент χ^2): * $p < 0,05$.

^о – data are presented as Median Q [25; 75].

Differences in the comparison of the set of means are statistically significant (according to the Kruskal-Wallis analysis of variance H test): † – $p < 0.05$. Intergroup differences in frequencies are statistically significant (coefficient χ^2): * $p < 0.05$.

Для исследования дифференцированного подхода к выбору определенного нейропротектора у такой категории больных (с двумя и более ПНТО) был проведен сравнительный анализ эффективности комплексной антидепрессивной терапии разными нейропротективными препаратами и монотерапией антидепрессантами (табл. 2). Больных с двумя и более ПНТО в группе

с комплексной терапией было 62 человека: 10 пациентов, получавших карницетин, 11 – церебролизин, 11 – цитиколин, 17 – ЭМГПС, 13 – актовегин. В группе с монотерапией антидепрессантами 22 пациента имели не менее двух ПНТО. Эффективность терапии определялась по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 в процентах на 14-й и 28-й день лечения.

Таблица 2. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии разными нейропротективными препаратами и монотерапии у пожилых депрессивных больных с двумя и более ПНТО**Table 2.** Comparison of the effectiveness of complex antidepressant therapy with various neuroprotective drugs and monotherapy in elderly depressive patients with 2 or more LTR predictors

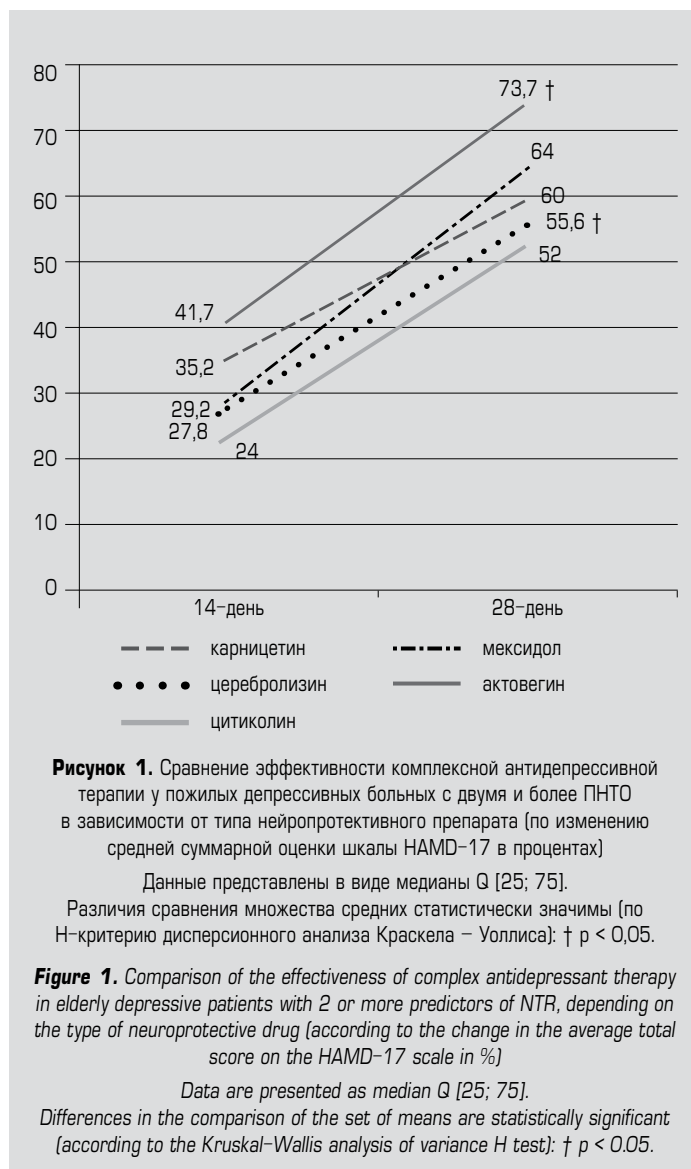
День терапии	Нейропротектор					
	Карницетин $n = 10$	Церебролизин $n = 11$	Цитиколин $n = 11$	ЭМГПС $n = 17$	Актовегин $n = 13$	Монотерапия $n = 22$
14-й	35,2†† [25,0; 38,9]	27,8†† [23,8; 29,2]	24,0 [16,0; 34,8]	29,2††† [24,1; 44,0]	41,7††† [28,0; 47,8]	19,5 [9,1; 23,8]
28-й	60,0††† [55,5; 65,2]	55,6† [38,5; 64,0]	52,0†† [44,0; 58,3]	64,0††† [53,8; 73,7]	73,7††† [56,3; 82,6]	36,0 [26,8; 43,8]

Данные представлены в виде медианы Q [25; 75].

Межгрупповые различия с монотерапией статистически значимы (U -критерий Манна – Уитни): † – $p < 0,05$; †† – $p < 0,005$; ††† – $p < 0,001$.

Data are presented as Median Q [25; 75].

Intergroup differences with monotherapy are statistically significant (Mann-Whitney U -test): † – $p < 0.05$; †† – $p < 0.005$; ††† – $p < 0.001$.



Сравнительный анализ показал, что у пациентов с добавлением любого из исследуемых нейропротективных препаратов эффективность к 28-му дню терапии была достоверно выше, чем у пациентов в группе монотерапии антидепрессантами. При этом пациенты с добавлением нейропротекторов всех типов к концу курса терапии достигали уровня респондеров ($\geq 50\%$ изменения средних оценок HAMD-17 по сравнению с исходными оценками), в отличие от пациентов, получавших монотерапию (медианное значение изменения средних оценок не менее двух ПНТО составило $36,0\%$).

У больных с не менее чем двумя ПНТО при добавлении любых нейропротекторов, кроме цитиколина, к 14-му дню терапии медианное значение изменения средних оценок шкалы HAMD-17 также было достоверно выше ($p < 0,005$), чем у больных в группе монотерапии. Только в подгруппе больных, получавших цитиколин, редукция депрессивной симптоматики к 14-му дню терапии не имела статистических различий по сравнению с группой монотерапии ($24,0$ и $19,5\%$). Таким образом, пациенты с добавлением к терапии карницетина, церебролизина,

ЭМГПС и актовегина характеризовались достоверно более быстрым развитием терапевтического ответа, чем больные, получавшие монотерапию антидепрессантами.

Вместе с тем эффективность комплексной терапии больных с двумя и более ПНТО несколько различалась в зависимости от типа используемого нейропротектора (рис. 1).

Наиболее высокая эффективность к 28-му дню терапии ($73,7\%$) отмечалась в подгруппе больных, получавших в качестве аугментации актовегин. Сравнительный анализ множества средних групп независимых переменных (дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса) показал, что эффективность комплексной терапии антидепрессантами в сочетании с карницетином (60%) или ЭМГПС (64%) не имела статистических различий с эффективностью терапии в подгруппе больных, получавших актовегин. Вместе с тем статистически значимые различия в эффективности ($p < 0,05$) были выявлены между подгруппой актовегина и подгруппами цитиколина (52%) и церебролизина ($55,6\%$). Таким образом, наименьшей эффективностью терапии к 28-му дню лечения характеризовались пациенты, получавшие комплексную терапию антидепрессантами в сочетании с цитиколином и церебролизином.

В ранее проведенных нами работах было показано, что эффективность антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных достоверно снижалась по мере увеличения количества ПНТО [13]. В данном исследовании общее количество больных с тремя ПНТО было невелико (9 случаев), а их распределение по подгруппам оказалось неравномерным. В подгруппе больных, принимавших карницетин, их не было совсем, в подгруппе актовегина наблюдался 1 случай ($7,8\%$), ЭМГПС и цитиколина – по 2 случая ($13,3$ и $18,2\%$) соответственно. Только в подгруппе церебролизина доля больных с тремя ПНТО была высокой и составляла $36,4\%$ случаев (4 пациента). При коррекции дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с исключением случаев с тремя ПНТО эффективность антидепрессивной терапии в сочетании с церебролизином значимо не отличалась от эффективности терапии другими нейропротекторами. Достоверные различия в эффективности сохранялись только между подгруппой больных, принимавших актовегин и цитиколин ($75,2$ против $50,0\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Хотя клинические показатели не являлись ПНТО, «сложные» по психопатологической структуре депрессии (депрессии в сочетании с тревожными, сенестопатическими и бредовыми расстройствами) и затяжные депрессии (≥ 6 мес.) также служили показателями к использованию комплексной терапии благодаря наличию у большинства из них ПНТО.

Анализ показал, что у больных с затяжными депрессиями (≥ 6 мес.) эффективность комплексной антидепрессивной терапии была значимо выше, чем в группе монотерапии ($p < 0,05$), при всех нейропротекторах, кроме цитиколина (табл. 3). Хотя медианные значения изменения средних суммарных оценок HAMD-17 к 28-му дню терапии в подгруппе цитиколина превышали показатели больных, получавших

Таблица 3. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии разными нейропротективными препаратами и монотерапии к 28-му дню лечения у пожилых депрессивных больных со «сложными» и затяжными депрессиями (по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 в процентах)

Table 3. Comparison of the effectiveness of complex antidepressant therapy with various neuroprotective drugs and monotherapy by the 28th day of treatment in elderly depressive patients with «complex» and prolonged depression (according to the change in the average total score of the HAMD-17 scale in %)

Эффективность	Нейропротектор					
	Карнитин n = 20	Церебролизин n = 20	Цитиколин n = 20	ЭМГПС n = 25	Актовегин n = 21	Монотерапия n = 43
Сложные депрессии	n = 10 57,8† [52,2; 65,0]	n = 5 57,1 [38,5; 65,2]	n = 11 52,0† [44,0; 66,7]	n = 13 62,5†† [52,0; 64,0]	n = 19 77,3††† [63,6; 82,6]	n = 30 40,8 [30,4; 52,9]
Затяжные депрессии (≥ 6 мес.)	n = 5 60,0†† [54,8; 65,0]	n = 7 62,2†† [55,6; 81,3]	n = 4 53,0 [47,7; 57,2]	n = 6 68,8††† [64,0; 79,2]	n = 6 75,3†† [56,3; 84,0]	n = 16 39,1 [33,3; 50,6]

Данные представлены в виде медианы Q [25; 75].

Межгрупповые различия с монотерапией статистически значимы (U-критерий Манна – Уитни): † – $p < 0,05$; †† – $p < 0,01$; ††† – $p < 0,005$.

Data are presented as median Q [25; 75].

Intergroup differences with monotherapy are statistically significant (Mann-Whitney U-test): † – $p < 0,05$; †† – $p < 0,01$; ††† – $p < 0,005$.

монотерапию (53,0 [47,7; 57,2] против 39,1 [33,3; 50,6]), различия между ними были недостоверны.

При «сложных» депрессиях эффективность комплексной терапии во всех подгруппах больных была значимо выше, чем эффективность у больных с антидепрессивной монотерапией ($p < 0,05$), кроме больных в группе церебролизина. Хотя медианное значение эффективности терапии «сложных» депрессий у больных в группе церебролизина превышало значение эффективности у больных в группе монотерапии

(57,1 % [38,5; 65,2] против 40,8 % [30,4; 52,9] соответственно), различия не достигали степени достоверности. При этом медианное значение эффективности больных в группе церебролизина было сопоставимо с эффективностью в подгруппе карнитина (57,8 %) и даже превышало эффективность у больных в группе цитиколина (52,0 %). Возможно, частично такой результат был связан с крайне незначительной долей таких больных в подгруппе церебролизина по сравнению с группой сравнения (5 и 30 человек соответственно).

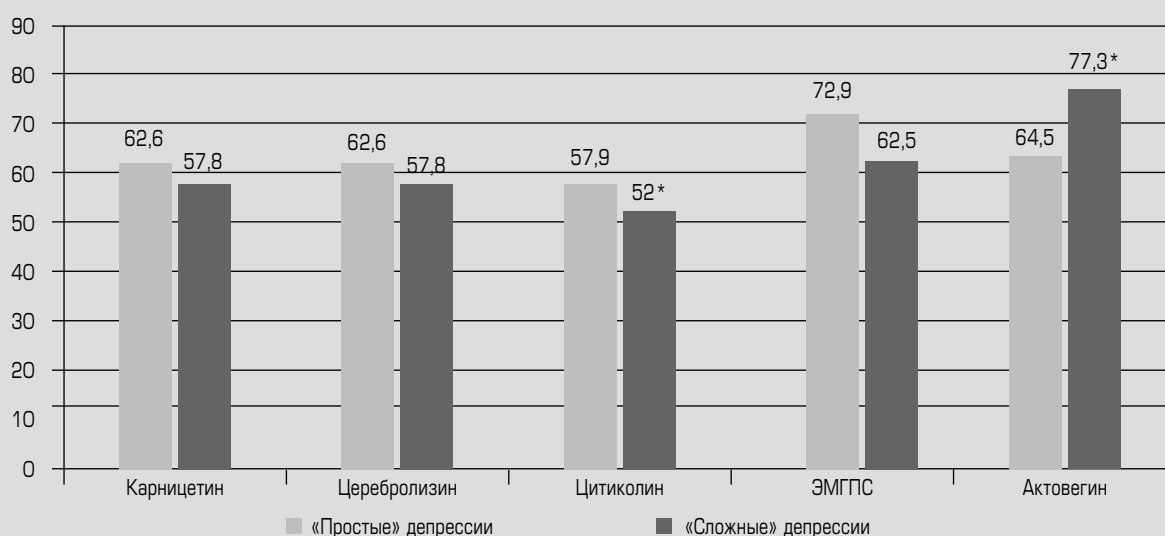


Рисунок 2. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии с разными нейропротективными препаратами к 28-му дню лечения у пожилых депрессивных больных с «простыми» и «сложными» депрессиями (по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 в процентах)

Данные представлены в виде медианы Q [25; 75].

Различия сравнения множества средних статистически значимы (по H-критерию дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса): † – $p < 0,05$.

Figure 2. Comparison of the effectiveness of complex antidepressant therapy with various neuroprotective drugs by the 28th day of treatment in elderly depressive patients with «simple» and «complex» depressions (according to the change in the average total score of the HAMD-17 scale in %)

Data are presented as median Q [25; 75].

Differences in the comparison of the set of means are statistically significant (according to the Kruskal-Wallis analysis of variance H test): † – $p < 0,05$.

Был проведен дисперсионный анализ Краскела – Уоллеса сравнения эффективности комплексной терапии «сложных» и «простых» депрессий в подгруппах пациентов, принимавших нейропротекторы разных типов (рис. 2). Анализ не выявил достоверных различий в эффективности терапии «простых» депрессий во всех подгруппах нейропротективных препаратов. При «сложных» депрессиях эффективность терапии разными нейропротективными препаратами также не имела значимых различий, за исключением подгруппы больных, принимавших цитиколин. У больных, получавших терапию с добавлением цитиколина, эффективность комплексной терапии «сложных» депрессий была достоверно ниже, чем в подгруппе больных, принимавших актовегин (52,0 и 77,3 % соответственно, $p < 0,05$).

В каждой из подгрупп больных, принимавших разные нейропротективные препараты, не было выявлено значимых различий в эффективности терапии «простых» и «сложных» типов депрессий. Вместе с тем во всех подгруппах, за исключением подгруппы актовегина, отмечалась тенденция к несколько более высокой эффективности терапии «простых» депрессий, чем «сложных». Только в подгруппе актовегина эффективность терапии «сложных» депрессий была выше, чем «простых» (77,3 против 64,5 %), хотя без достоверности различия.

Обсуждение и выводы

Прежде всего следует сказать, что трактовка полученных нами результатов несколько ограничена небольшим размером выборок больных с комбинированной антидепрессивной терапией нейропротективными препаратами разных типов (от 20 до 25 человек). Хотя все подгруппы больных были сопоставимы по основным клиническим показателям (тяжесть депрессии и тревоги, уровень когнитивной деятельности и отягощенности коморбидной соматической патологией), дальнейшее их разделение приводило к неравномерности распределения изучаемых параметров и общему снижению статистической значимости.

Во-вторых, 28-дневный срок исследования был достаточно коротким и отражал потребность в поиске препаратов с более быстрым терапевтическим ответом в условиях стационара.

Исследование показало, что при наличии двух и более ПНТО у пожилых депрессивных больных добавление любого из анализированных нейропротективных препаратов к антидепрессивной терапии приводит к значимому повышению эффективности лечения по сравнению с эффективностью в контрольной группе. Наибольшей эффективностью обладало сочетание антидепрессивной терапии с актовегином и ЭМГПС, наименьшей – с цитиколином.

У больных затяжными (≥ 6 мес.) депрессиями почти все нейропротекторы в сочетании с антидепрессивной терапией достоверно увеличивали эффективность терапии по сравнению с эффективностью в группе сравнения. Исключение также составлял цитиколин, комбинированная терапия с которым повы-

шала общую эффективность, но различия не имели статистической значимости по сравнению с монотерапией антидепрессантами. Более высокая эффективность при затяжных депрессиях отмечалась также в подгруппах актовегина и ЭМГП, хотя различия с эффективностью в группах принимавших другие препараты не были достоверны.

Наконец, при лечении «сложных» депрессий, большую часть которых составляли депрессии с тревожными расстройствами, достоверных различий с пациентами из группы контроля не было выявлено только у больных с церебролизинном. Эффективность терапии остальными нейропротекторами была достоверно выше, чем при «сложных» депрессиях группы, получавшей монотерапию. Возможно, отсутствие статистически значимых различий при добавлении церебролизина объяснялись минимальной долей «сложных» депрессий в данной подгруппе. При межгрупповом сравнении эффективность терапии «сложных» депрессий у больных, принимавших церебролизин, не отличалась от эффективности терапии другими нейропротекторами. Наибольшая эффективность терапии «сложных» депрессий наблюдалась у больных, принимавших актовегин, наименьшая – цитиколин, достоверность различий $p < 0,05$. Кроме того, только в подгруппе актовегина отмечалась тенденция к большей эффективности терапии у больных со сложными, преимущественно тревожными депрессиями, чем с простыми адинамическими или тоскливыми депрессиями.

Таким образом, при наличии показаний к назначению комбинированной антидепрессивной терапии все нейропротективные препараты оказались более эффективными, чем монотерапия. Вместе с тем наибольшими преимуществами обладали актовегин и ЭМГПС, наименьшими – цитиколин и, отчасти, церебролизин. Определенным образом это может быть связано с фармакологическими свойствами данных препаратов, наиболее сильно влияющих на патогенетические механизмы депрессий позднего возраста.

По данным литературы, актовегин обладает антиапоптозными, антиоксидантными, антигипоксантами и метаболическими свойствами [14, 15]. ЭМГПС оказывает антиоксидантное, антигипоксическое и мембраностабилизирующее действие, восстанавливая нейропластичность и улучшая нейротрансмиссию. Кроме того, оба этих препарата обладают быстрым анксиолитическим эффектом, что крайне важно при депрессиях позднего возраста, часто коморбидных с тревожной симптоматикой [16, 17].

Цитиколин – ноотропный препарат, нейропротектор и антигипоксанта, восстанавливающий митохондриальное дыхание и оказывающий выраженное нейропротективное действие в период гипоксии и/или церебральной ишемии за счет подавления глутамат-индуцированного апоптоза, вызванного церебрососудистыми нарушениями [18, 19]. Возможно, его сравнительно скромные результаты в проведенном нами исследовании связаны с тем, что он более эффективен при острой гипоксии головного мозга, чем при хронических и относительно неглубоких церебрососудистых нарушениях у депрессивных больных позднего возраста.

Наконец, наиболее спорные результаты были получены при использовании церебролизина, обладающего комплексными нейропротективными, нейротрофическими, антиоксидантными и противовоспалительными действиями [20]. В проведенном нами исследовании он показал как сниженную эффективность при лечении сложных депрессий, так и более низкую общую эффективность по сравнению с актовегином. Возможно, это связано с коротким сроком исследования (28 дней) и наличием у церебролизина более медленного развития терапевтического ответа. Хотя в литературе отмечают наличие анксиолитического действия при комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с церебролизинем, достоверное снижение тревоги в этих исследованиях наблюдалось только к 56-му дню исследования, в то время как на начальных этапах лечения у некоторых пожилых больных наблюдался стимулирующий эффект [21–23].

Таким образом, полученные результаты выявили определенные тенденции в дифференцированном выборе отдельных нейропротективных препаратов при проведении комбинированной антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных.

По результатам исследования можно сделать следующие выводы:

- использование всех изученных нейропротекторов в комбинированной антидепрессивной терапии депрессий позднего возраста у больных с прямыми показаниями к их назначению (два и более ПНТО) было достоверно эффективнее, чем антидепрессивная монотерапия;
- при терапии затяжных депрессий (≥ 6 мес.) наименьшая эффективность наблюдалась при назначении комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с цитиколином, при лечении сложных депрессий – в сочетании с церебролизинем;
- наиболее эффективными были сочетания антидепрессантов с актовегином и ЭМГПС, в том числе при терапии затяжных и сложных по своей психопатологической структуре депрессий.

Таким образом, универсальными препаратами выбора для проведения комплексной антидепрессивной терапии наиболее трудных категорий пожилых депрессивных больных в условиях стационара оказались нейропротекторы актовегин и ЭМГПС.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Baldwin R., Wild R. Management of depression in later life // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2004. – Vol. 10. – Pp. 131–139. – DOI: <https://doi.org/10.1192/apt.10.2.131>
- Blazer D. Depression in late life: review and commentary // *Journal of Gerontology*. – 2003. – Vol. 58 (A), no. 3. – Pp. 249–265. – DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.m249>
- Яковлева О.Б., Федоров В.В., Ряховский В.В. Исходы депрессий в позднем возрасте // *Психиатрия*. – 2011. – № 02 (50). – С. 5–12.
- Han L.K.M. et al. Epigenetic aging in major depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175. – Pp. 774–78. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060595>
- Tedeschini E. et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – Pp. 1660–1668. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.10r06531>
- Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35 (3). – Pp. 676–692. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>
- Bakunina N., Pariante C.M., Zunszain P.A. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression // *Immunology*. – 2015. – Vol. 144. – Pp. 365–373. – DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12443>
- Sanacora G., Treccani G., Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 62 (1). – Pp. 63–77. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
- Holper L., Ben-Shachar D., Mann J.J. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44 (5). – Pp. 837–849. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0090>
- Alexopoulos G.S. Mechanisms and treatment of late-life depression // *Translational Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9. – Pp. 188–204. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6>
- Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Гаврилова С.И. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара // *Современная терапия психических расстройств*. – 2019. – № 1. – С. 21–28. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.21.31.003>
- Masse-Sibille C., Djamil B., Julie G., Emmanuel H., Pierre V., Gilles Ch. Predictors of response and remission to antidepressants in geriatric depression: A systematic review // *J Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 2018. – Vol. 31 (6). – Pp. 283–302. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0891988718807099>
- Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. Персонализированный подход к лечению депрессий у пациентов пожилого возраста // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2019. – № 119 (9, вып. 2). – С. 68–77. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909268>
- Baldwin R., Wild R. Management of depression in later life // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2004. – Vol. 10. – Pp. 131–139. – DOI: <https://doi.org/10.1192/apt.10.2.131>
- Blazer D. Depression in late life: review and commentary // *Journal of Gerontology*. – 2003. – Vol. 58 (A), no. 3. – Pp. 249–265. – DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.m249>
- Яковлева О.Б., Федоров В.В., Ряховский В.В. Исходы депрессий в позднем возрасте // *Психиатрия*. – 2011. – № 02 (50). – С. 5–12.
- Han L.K.M. et al. Epigenetic aging in major depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175. – Pp. 774–78. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060595>
- Tedeschini E. et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – Pp. 1660–1668. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.10r06531>
- Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35 (3). – Pp. 676–692. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>
- Bakunina N., Pariante C.M., Zunszain P.A. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression // *Immunology*. – 2015. – Vol. 144. – Pp. 365–373. – DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12443>
- Sanacora G., Treccani G., Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 62 (1). – Pp. 63–77. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
- Holper L., Ben-Shachar D., Mann J.J. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44 (5). – Pp. 837–849. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0090>
- Alexopoulos G.S. Mechanisms and treatment of late-life depression // *Translational Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9. – Pp. 188–204. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6>
- Safarova T.P., Yakovleva O.B., Gavrilova S.I. Optimizatsiya terapii depressii u bol'nykh pozhilogo vozrasta v usloviyakh psikiatricheskogo statsionara // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. – 2019. – № 1. – С. 21–28. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.21.31.003>
- Masse-Sibille C., Djamil B., Julie G., Emmanuel H., Pierre V., Gilles Ch. Predictors of response and remission to antidepressants in geriatric depression: A systematic review // *J Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 2018. – Vol. 31 (6). – Pp. 283–302. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0891988718807099>
- Yakovleva O.B., Safarova T.P., Gavrilova S.I. Personalizirovannyi podkhod k lecheniyu depressii u patsientov pozhilogo vozrasta // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2019. – № 119 (9, vyp. 2). – С. 68–77. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909268>

14. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekh A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 322 (1–2). – Pp. 222–227. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069>
15. Лысогорская Е.В., Ключников С.А. Точки приложения препаратов биологической природы в терапии нейродегенеративных заболеваний // *Нервные болезни*. – 2015. – № 2. – С. 10–13.
16. Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. Методы аугментации антидепрессивной терапии в геронтопсихиатрической практике (на модели комплексной терапии с включением актовегина) // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2018. – № 118 (6, вып. 2). – С. 55–63. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201811806255>
17. 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. – № 3. – С. 5–13.
18. Wignall N.D., Brown E.S. Citicoline in addictive disorders: a review of the literature // *Am J Drug Alcohol Abuse*. – 2014. – Vol. 40 (4). – Pp. 262–268. – DOI: <https://doi.org/10.3109/00952990.2014.925467>
19. Álvarez-Sabín J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke // *Brain Sci*. – 2013. – Vol. 3 (3). – Pp. 1395–1414. – DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci3031395>
20. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Церебролизин® в психиатрии: механизмы действия и терапевтический эффект (обзор литературы) // *Психиатрия и психофармакология*. – 2020. – № 22 (3). – С. 32–48.
21. Пантелеева Г.П., Артюх В.В., Крылова Е.С. и др. Оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий с помощью препарата Церебролизин // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2012. – № 1. – С. 23–29.
22. 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. Спецвыпуски*. – 2014. – № 114 (6, вып. 2). – С. 20–29.
23. Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. Применение нейропротекторов в терапии депрессий позднего возраста // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2020. – № 120 (10, вып. 2). – С. 46–53. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010246>
14. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekh A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 322 (1–2). – Pp. 222–227. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069>
15. Lysogorskaya E.V., Klyushnikov S.A. Tochki prilozheniya preparatov biologicheskoi prirody v terapii neurodegenerativnykh zabolovaniy // *Nervnye bolezni*. – 2015. – № 2. – S. 10–13.
16. Safarova T.P., Yakovleva O.B., Sheshenin V.S., Gavrilova S.I. Metody augmentatsii antidepressivnoi terapii v gerontopsikhiatricheskoi praktike (na modeli kompleksnoi terapii s vklucheniem aktovegina) // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. – 2018. – № 118 (6, vyp. 2). – S. 55–63. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201811806255>
17. Safarova T.P., Yakovleva O.B., Sheshenin V.S., Kornilov V.V., Shipilova E.S. Novye puti optimizatsii antidepressivnoi terapii pozilykh depressivnykh bol'nykh v usloviyakh gerontopsikhiatricheskogo ctatsionara // *Psikiatriya*. – 2017. – № 3. – S. 5–13.
18. Wignall N.D., Brown E.S. Citicoline in addictive disorders: a review of the literature // *Am J Drug Alcohol Abuse*. – 2014. – Vol. 40 (4). – Pp. 262–268. – DOI: <https://doi.org/10.3109/00952990.2014.925467>
19. Álvarez-Sabín J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke // *Brain Sci*. – 2013. – Vol. 3 (3). – Pp. 1395–1414. – DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci3031395>
20. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Tserebrolizin® v psikiatrii: mekhanizmy deistviya i terapevticheskii effekt (obzor literatury) // *Psikiatriya i psikhofarmakologiya*. – 2020. – № 22 (3). – S. 32–48.
21. Panteleeva G.P., Artyukh V.V., Krylova E.S. i dr. Optimizatsii psikhofarmakoterapii endogennykh depressii s pomoshch'yu preparata Tserebrolizin // *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2012. – № 1. – S. 23–29.
22. Kalyn Ya.B., Safarova T.P., Sheshenin V.C., Gavrilova S.I. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' antidepressivnoi mono- i multimodal'noi terapii u pozilykh bol'nykh depressiei (opyt klinicheskogo primeneniya v gerontopsikhiatricheskom statsionare) // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. – 2014. – № 114 (6, vyp. 2). – S. 20–29.
23. Safarova T.P., Gavrilova S.I. Primenenie neiroprotektorov v terapii depressii pozdnego vozrasta // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2020. – № 120 (10, vyp. 2). – S. 46–53. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010246>

Применение тразодона при нейропсихиатрических расстройствах у пожилых

А.Ю. Никитина, О.С. Левин

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Тразодон – антидепрессант с уникальным серотонинергическим механизмом действия, который эффективен и безопасен не только в лечении депрессии, но и при тревожных расстройствах, инсомнии, хронических болевых синдромах, соматоформных расстройствах. Тразодон также служит препаратом выбора для коррекции поведенческих нарушений (агрессии, раздражительности, ажитации) у пациентов с различными формами деменции. При длительном приеме тразодон положительно влияет на когнитивные функции, в первую очередь в результате нормализации сна и уменьшения выраженности аффективных расстройств. Кроме того, в настоящее время предполагается, что тразодон оказывает нейропротективное действие, влияя на патогенетические механизмы нейродегенерации. В статье рассмотрен механизм действия тразодона, а также возможности его применения для пожилых людей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тразодон, деменция, инсомния, депрессия, агрессия, нейродегенеративные заболевания

КОНТАКТЫ: Левин Олег Семенович, neurolev@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3872-5923
Никитина Анастасия Юрьевна, ORCID: 0000-0002-5317-1052

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Никитина А.Ю., Левин О.С. Применение тразодона при нейропсихиатрических расстройствах у пожилых // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 43–48. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.29.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Use of Trazodone in neuropsychiatric Disorders in the Elderly

A.Yu. Nikitina, O.S. Levin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Trazodone is antidepressant with unique properties that, in addition to depression therapy, can be used to treat anxiety disorders, insomnia, chronic pain syndromes, somatoform disorders, and is also the drug of choice for correcting behavioral and psychological symptoms of dementia. Prolonged Trazodone usage has a positive effect on cognitive functions primarily due to the normalization of sleep and a decrease in the severity of affective disorders. In addition, it is currently assumed that trazodone may have a neuroprotective effect, affecting the pathogenetic mechanisms of neurodegeneration. The article discusses the mechanism of action of trazodone, as well as the possibility of its use in the elderly.

KEY WORDS: trazodone, dementia, insomnia, depression, aggression, neurodegenerative diseases

CONTACTS: Levin Oleg Semenovich, neurolev@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3872-5923
Nikitina Anastasiia Yur'evna, ORCID: 0000-0002-5317-1052

CITATION: Nikitina A.Yu., Levin O.S. A The Use of Trazodone in neuropsychiatric Disorders in the Elderly // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders] – 2022. – No. 4. – Pp. 43–48. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.29.006 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Механизм действия тразодона

Тразодон обладает широким спектром действия, которое объясняется его влиянием на различные нейромедиаторные системы головного мозга: серотонинергическую, норадренергическую и гистаминергическую. Серотонинергическая система головного мозга регулирует различные функции мозга, такие как настроение, когнитивные функции, эмоциональное поведение и сон. Тразодон является агонистом 5-HT_{1a}-серотониновых рецепторов и антагонистом 5-HT_{2a}-, 5-HT_{2c}-рецепторов, а также ингибирует внутриклеточный белок (транспортер) обратного захвата серотонина из синаптической щели. Ингибирование обратного захвата серото-

нина — хорошо известный механизм действия многих антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС). Препараты, блокирующие обратный захват серотонина, увеличивают концентрацию нейромедиатора в синаптической щели, а избыток серотонина в синапсе действует на постсинаптический рецептор 5-HT_{1a}, обеспечивая антидепрессивное действие. При этом типичные СИОЗС не блокируют постсинаптические 5-HT_{2a}-, 5-HT_{2c}-рецепторы, стимуляция этих рецепторов избыточным количеством нейромедиатора приводит к появлению таких побочных эффектов, как бессонница, беспокойство, тревожность, СИОЗС-индуцированная апатия и эректильная дисфункция.

Потенциальное преимущество тразодона заключается в том, что помимо блокирования обратного захвата серотонина тразодон является антагонистом 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}-рецепторов, что может усиливать антидепрессивный эффект, при этом значительно снижая риск возникновения тревоги, апатии, бессонницы и сексуальных расстройств. Механизм действия тразодона на серотонинергическую систему представлен на рисунке.

Тразодон не только влияет на серотонинергическую систему, но и служит блокатором α₁-адренорецепторов. Препарат способен мягко снижать артериальное давление и расслаблять гладкую мускулатуру внутренних органов, что также вносит вклад в формирование анксиолитического и седативного эффектов препарата и может способствовать коррекции сексуальной дисфункции. Кроме того, препарат проявляет антигистаминные свойства в результате блокады H₁-гистаминовых рецепторов, оказывая седативное и миорелаксирующее действие. При этом тразодон не влияет на дофаминергическую систему головного мозга, а также не обладает холинолитическими свойствами, что очень важно для пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями и когнитивными нарушениями. Препарат не обладает кардиотоксичностью, риск развития аритмии невелик и связан только с приемом высоких доз препарата [1].

Тразодон обладает доза-зависимыми эффектами. Наибольшее сродство тразодон имеет с 5-HT_{1a}- и 5-HT_{2a}-серотониновыми рецепторами, а также с гистаминовыми и α₁-адренорецепторами, и низкие

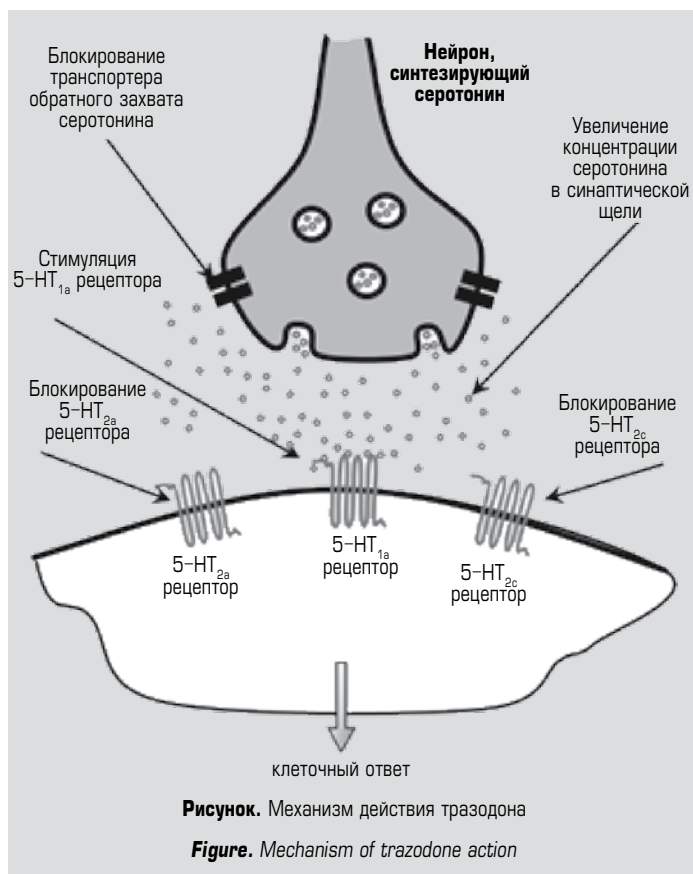
дозы препарата (25–150 мг) обладают в первую очередь седативным, миорелаксирующим и анксиолитическим действием [2]. Способность же тразодона ингибировать серотониновый транспортер во много раз меньше, и чтобы оказывать антидепрессивное действие, требуются более высокие дозы препарата (150–600 мг) [3].

Применение тразодона при депрессии

Депрессия считается одним из основных психологических атрибутов старения. Симптомы депрессии испытывает примерно четверть людей старше 65 лет [4]. Это может объясняться различными биологическими, психологическими и социальными факторами, например, снижением уровня нейротрансмиттеров в головном мозге, выходом на пенсию, ухудшением материального положения, потерей социальной значимости, изоляцией, смертью близкого человека. Кроме того, у пожилых людей депрессия часто возникает на фоне соматической патологии как реакция на развитие хронического заболевания, требующего постоянного приема лекарств, появление различных бытовых ограничений и дополнительных финансовых затрат. Прослеживается четкая зависимость между развитием депрессии и ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, онкологией и хроническими болевыми синдромами различной локализации. Важно отметить, что в пожилом возрасте депрессия может быть также симптомом ряда неврологических заболеваний, таких как инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера [5].

Развитие депрессии в пожилом и старческом возрасте ухудшает прогноз любого хронического заболевания, увеличивая риски госпитализации, инвалидизации и смерти [6]. Депрессия служит основной причиной суицидов в пожилом возрасте. По данным Росстата, самый высокий уровень суицидов у россиян отмечается в возрасте старше 85 лет. Суицидальные попытки в этом возрасте отмечаются в 4–6 раз чаще, чем у подростков, причем соотношение попыток к летальным исходам у пожилых составляет 4 к 1, тогда как у молодых – 100–200 к 1 [7]. К сожалению, депрессия у пожилых часто не диагностируется, что влечет за собой отсутствие адекватного лечения, при том что депрессия у пожилых поддается лечению более чем в половине случаев [8].

Тразодон, являясь препаратом с уникальным серотонинергическим действием, может быть препаратом выбора для лечения депрессии у пожилых людей, поскольку имеет благоприятный профиль безопасности в отношении риска развития сердечно-сосудистых побочных эффектов, а также в связи с отсутствием негативного влияния на когнитивную сферу [9]. Более того, препарат обладает плейотропным действием, которое помимо тимоаналептического эффекта включает анксиолитическое, седативное, миорелаксирующее действие [10].



Применение тразодона при инсомнии

Одним из показаний для применения тразодона является лечение инсомнии, которая выявляется почти у 50 % пожилых людей и в широком смысле определяется как неудовлетворенность сном как в качественном, так и в количественном отношении. Чаще всего у пожилых пациентов возникают трудности с поддержанием сна, сон становится чутким и прерывистым.

Наряду с другими инволюционными изменениями, происходящими в пожилом возрасте, значительные изменения также происходят в архитектуре сна и циркадианных ритмах. С возрастом увеличивается продолжительность первой и второй стадий сна, сон становится более поверхностным, уязвимым к внешним раздражителям и прерывистым. В медленноволновой части сна происходит консолидация эпизодической памяти. Исследования на трансгенных мышинных моделях болезни Альцгеймера показали, что сокращение продолжительности медленноволнового сна ускоряет агрегацию амилоида, а удлинение этой фазы сна, наоборот, замедляет агрегацию патологического белка [11]. Начиная со среднего возраста взрослые проводят меньше времени в фазе медленноволнового (третья стадия) и парадоксального сна (четвертая стадия). Также с возрастом отмечается физиологическое сокращение общего времени сна с 6,5–8,5 ч в сутки в молодом возрасте до 5–7 ч в сутки у пожилых.

Естественное сокращение общего времени сна у некоторых пожилых людей может породить нереалистичные ожидания относительно продолжительности сна, приводя к беспокойству, которое может вызвать или усугубить бессонницу. Кроме того, для здоровых пожилых людей характерен переход к более раннему засыпанию и раннему пробуждению, однако некоторые пациенты пытаются компенсировать раннее пробуждение частым дневным сном, что дополнительно обостряет проблему бессонницы в ночное время. В пожилом возрасте пропадают временные ориентиры, способствующие формированию режима сна, например, пожилые люди могут не иметь фиксированного графика работы или времени приема пищи из-за выхода на пенсию, что еще больше способствует бессоннице [11].

Для лечения бессонницы может быть эффективна когнитивно-поведенческая психотерапия, а также другие виды поведенческих и психотерапевтических практик, однако этот метод лечения часто недоступен пожилым из-за отсутствия специалистов, длительности лечения и высокой стоимости. Кроме того, психотерапии часто оказывается недостаточно и возникает необходимость применения фармакологических препаратов.

Наиболее часто у пожилых людей при нарушениях сна используются бензодиазепины и циклопирролоны, так называемые Z-препараты (зопиклон, золпидем, залеплон и эсзопиклон), однако они обладают рядом побочных эффектов, негативно влияя на сердечно-сосудистую и когнитивную сферы [12]. Кроме того, для этих препаратов характерно формирование зависимости и синдрома отмены. В качестве седативного средства для пожилых пациентов может быть

более предпочтителен тразодон из-за отсутствия холинолитических свойств и кардиотоксичности [13].

При проведении полисомнографии тразодон способен пролонгировать фазу медленноволнового сна на 50–56 %, при этом общее время сна увеличивается в среднем на 42,5 мин [14, 15]. В ряде исследований отмечается, что тразодон уменьшает фазу быстрого сна (REM-фазу), которая и так сокращается с возрастом. По всей видимости, влияние на фазу REM-сна связано с дозой препарата. Как уже отмечалось ранее, высокие дозы тразодона повышают концентрацию серотонина в синаптической щели в результате блокады транспортера обратного захвата серотонина, избыток серотонина стимулирует различные серотониновые рецепторы, в том числе 5HT_{1B}-рецепторы. Отметим, что тразодон не взаимодействует с рецепторами данного типа. Было показано, что активация этого рецептора уменьшает продолжительность быстрого сна [16].

Таким образом, высокие дозы тразодона способны сокращать REM-фазу сна благодаря избытку серотонина и дополнительному воздействию на 5HT_{1B}-рецепторы. В связи с этим для лечения бессонницы следует отдавать предпочтение низким дозам тразодона (50 мг на ночь), при этом качество сна улучшается за счет увеличения общей продолжительности сна и продолжительности медленноволнового сна, а фаза быстрого сна при этом не меняется [16]. Однако можно предположить, что назначение более высоких доз тразодона, при которых происходит избыточная стимуляция 5HT_{1B}-рецепторов, может иметь положительный эффект для пациентов с расстройством поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (REM-сон).

Нарушение сна тесно связано с развитием психических, соматических и неврологических заболеваний. Так, у пожилых людей, страдающих бессонницей, риск развития симптомов депрессии увеличивается на 23 % [17]. При этом инсомния и психические расстройства (депрессия и тревога) имеют двунаправленную взаимосвязь, взаимно усугубляя симптомы друг друга. Наличие бессонницы также коррелирует с рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь с гипертонической болезнью, инфарктом миокарда, инсультом. Кроме того, отметим, что люди с бессонницей подвергаются большему риску развития метаболического синдрома. Так, лица, продолжительность сна которых 5 и меньше часов, имеют в 2,5 раза больше шансов заболеть сахарным диабетом по сравнению с теми, кто спит от 7 до 8 ч в сутки [18]. Недавние исследования также показывают, что симптомы бессонницы могут приводить к росту онкологических заболеваний [11].

Помимо прочего бессонница часто ассоциируется со снижением когнитивных функций, особенно у пожилых пациентов с уже имеющимися когнитивными нарушениями. Инсомния может усугубить расстройство памяти и регуляторных функций у пожилых пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и нейродегенеративными заболеваниями. Это позволяет предполагать, что нормализация сна может быть потенциальной целью для улучшения когнитивных функций у этой категории больных. Отмечается, что скорость снижения когнитивных функций у лиц, принимающих тразодон, составила менее половины (39,1 %) от показателя у лиц,

не использовавших тразодон за четырехлетний период [14]. Отметим, что кратковременный прием тразодона связывают с некоторым временным ухудшением когнитивных функций в первую очередь в результате замедления психомоторных реакций и заторможенности. Эти эффекты могут быть обусловлены действием тразодона на гистаминовую и норадренергическую системы с развитием седативного и миорелаксирующего эффектов [19]. При этом долгосрочный прием тразодона также оказывает положительное влияние на когнитивные функции, что связывают с улучшением качества сна и уменьшением выраженности тревожных и депрессивных расстройств.

Таким образом, тразодон может быть препаратом выбора для лечения нарушений сна, депрессии и тревожных расстройств, особенно у пожилых пациентов с деменцией.

Применение тразодона при поведенческих нарушениях у пациентов с деменцией

Считается, что около 80–90 % пациентов с деменцией имеют некогнитивные симптомы, которые значительно снижают качество жизни как самих пациентов, так и людей, ухаживающих за ними [20]. К этим симптомам относятся депрессия, апатия, раздражительность, тревога, но самым серьезным и дезадаптирующим симптомом деменции является агрессия, которая проявляется в деструктивных действиях пациента, направленных против людей, объектов или самого себя, и может быть как физической, так и вербальной. Агрессия встречается у 30–50 % людей с диагнозом деменции, а в домах престарелых этот показатель достигает 60 % [21].

Проявление агрессии может быть следствием конвергенции множества факторов, иногда поддающихся модификации. Эти факторы могут быть как внутренними, связанными с болезнью, так и внешними, связанными с повышенной уязвимостью пациентов к окружающей среде. Например, незнакомая обстановка, негативно настроенное окружение, избыточная стимуляция звуковыми и зрительными раздражителями могут спровоцировать приступ агрессии. В ряде исследований отмечается эффективность тразодона для коррекции агрессивного поведения на фоне деменции, которая, вероятно, связана с его седативным действием. Отмечается, что тразодон также эффективен для уменьшения выраженности агрессивного и оппозиционного поведения, как и галоперидол, но при этом обладает меньшим спектром побочных эффектов [22].

Влияние тразодона на когнитивные функции и нейродегенеративные процессы

Положительное влияние тразодона на когнитивные функции возможно благодаря уменьшению выраженности тревожных и депрессивных расстройств, увеличения продолжительности сна, удлинения фазы медленноволнового сна, в период которого происхо-

дят мнестические процессы. Более того, ряд авторов предполагает прямое воздействие тразодона на патогенетические механизмы развития нейродегенеративных заболеваний, приводящих к развитию деменции [16, 23].

Серотонинергическая система в значительной степени влияет на когнитивную сферу, а нарушение регуляции серотонинергической системы связано с нарушением памяти, в частности, при болезни Альцгеймера [16]. Снижение активности и количества 5-HT_{1a}-рецепторов ассоциируется со снижением памяти. Предполагается, что стимуляция этих рецепторов может оказывать обратное действие, увеличивая экспрессию нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), который обладает нейропротекторными свойствами [16, 24, 25]. Таким образом, тразодон, являясь агонистом 5-HT_{1a}-рецепторов, теоретически может оказывать нейропротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях. А учитывая то, что 5-HT_{1a}-рецепторы насыщаются дозой препарата 50 мг/сут, для использования тразодона как потенциального нейропротекторного препарата достаточно минимальной дозы [16].

В настоящее время признано, что тразодон обладает новым механизмом действия и влияет на систему ответа на мисфолдинг (unfolded protein response, UPR). Мисфолдинг – ситуация, при которой белок сворачивается неправильно и промежуточная форма белка оказывается настолько неудачной, что приводит к его взаимодействию с другими клеточными компонентами, происходит фосфорилирование белка и образование более устойчивых агрегатов из патологических белков. Это представляет собой реальную угрозу жизни клетки и человека в целом, создавая основу для развития нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона), поскольку в ответ на мисфолдинг активируется система, запускающая апоптоз клеток [26].

Было показано, что тразодон воздействует на механизмы сверхактивации ответа на мисфолдинг, предотвращая нейродегенерацию на мышиных моделях [19]. Механизм влияния тразодона на систему развернутого белкового ответа в настоящее время до конца не ясен, но, возможно, это связано с тем, что тразодон обладает особыми структурными характеристиками, представляя собой гибкую гидрофобную молекулу с несколькими доступными акцепторами водородных связей. Связываясь с патологическими белками, тразодон может стабилизировать их структуру, препятствуя их фосфорилированию и образованию крупных агрегатов. Таким образом, существует вероятность, что тразодон может быть потенциально рассмотрен как препарат, модифицирующий течение нейродегенеративных заболеваний [23].

Побочные действия тразодона

Один из наиболее часто описываемых побочных эффектов тразодона – ортостатическая гипотензия, которая связана с действием тразодона на норадренергическую систему. Кроме того, вследствие блокады α-адренорецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов, а также реализации седативного

и миорелаксирующего эффектов препарата может возникнуть субъективное ощущение потери равновесия и головокружение, иногда сопровождающееся падениями. Однако чаще всего эти симптомы возникают при употреблении больших доз препарата натошак. Для уменьшения риска побочных эффектов лучше принимать препарат после еды и лицам, предрасположенным к развитию ортостатической гипотензии и падениям, в течение 30 минут после употребления тразодона необходимо полежать [9].

Кардиотоксичность и развитие аритмии описывается при передозировке тразодона, а также у лиц с уже имеющейся кардиологической патологией. Тем не менее следует с осторожностью назначать препарат пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с нарушениями ритма и проводимости.

Необычным побочным эффектом тразодона может быть развитие приапизма с повышением либидо и удлинением ночных эрекций, которые связаны с α -адреноблолирующим действием препарата. При этом описывается, что приапизм при применении тразодона возникает у пациентов с такими заболеваниями, как серповидно-клеточная анемия, лейкемия, дисфункция вегетативной нервной системы, гиперкоагуляционные состояния. Развитие такого побочного эффекта, как приапизм, побудило ученых для исследования возможности использования этого препарата с целью коррекции эректильной дисфункции. Имеющиеся данные достаточно противоречивы: согласно одним, тразодон не более эф-

фективен, чем плацебо, согласно другим – тразодон эффективен и безопасен для коррекции сексуальных нарушений, особенно в качестве адьювантной терапии.

В литературе описаны очень редкие случаи развития паркинсонизма у пожилых пациентов на фоне приема тразодона. Во всех случаях пациенты длительно принимали средние дозы тразодона (150–200 мг) для лечения депрессии [27, 28]. Отметим, что нейродегенеративные заболевания часто начинаются именно с депрессии, в связи с развитием которой и был назначен тразодон. Вероятно, в ряде случаев назначение тразодона совпало с манифестацией двигательных нарушений при нейродегенеративном заболевании. Описан случай развития болезни Паркинсона у пациента, кратковременно принимавшего небольшую дозу тразодона. Препарат был назначен для лечения бессонницы, которая также может быть одним из ранних симптомов нейродегенеративного заболевания. Кроме того, пациент принимал прамипексол для лечения синдрома беспокойных ног [29].

Таким образом, тразодон – уникальный антидепрессант, обладающий тимоаналептическим, анксиолитическим и седативным действием и при этом минимальными рисками развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме того, тразодон оказывает положительное влияние на когнитивные функции, в связи с чем может быть препаратом выбора для лечения тревожных, депрессивных, поведенческих расстройств, а также инсомнии у пожилых пациентов с деменцией.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Camargos E.F., Pandolfi M.B., Freitas M.P., Quintas J.L., Lima J., Miranda L.M., Pimentel L.W., Medeiros-Souza P. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study // *Neuro-Psiquiatria*. – 2011. – Vol. 69. – Pp. 44–49. – DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000100010>
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) – VII изд. / под ред. Чучалина А. Г., Ясенцова В.В. – М., 2007.
- Stahl S. M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug // *CNS Spectrums*. – 2009. – Vol. 14 (10). – Pp. 536–546. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852900024020>
- Petrovic M., Paepe P.D., Bortel L.V. Pharmacotherapy of depression in old age // *Acta Clinica Belgica*. – 2005. – Vol. 60 (3). – Pp. 150–156. – DOI: <https://doi.org/10.1179/acb.2005.028>
- Rodda J., Walker Z., Carter J. Depression in older adults // *BMJ*. – 2011. – Vol. 343. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5219>
- Alexopoulos G.S. Depression in the elderly // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9475). – Pp. 1961–1970. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66665-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66665-2)
- Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). Смертность от самоубийств за 2011–2021 год (3.4.2.). – URL: <https://www.fedstat.ru/indicators/search?searchText=самоубийство> (дата обращения 12.11.2022).
- Cahoon C.G. Depression in older adults // *The American Journal of Nursing*. – 2012. – Vol. 112 (11). – Pp. 22–30. – DOI: <https://doi.org/10.1097/O1.NAJ.0000422251.65212.4b>
- Cuomo A., Bianchetti A., Cagnin A., Berardis D., Fazio I., Incalzi R.A., Marra C., Neviani F. Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use // *Journal of Gerontology and Geriatrics*. – 2021. – Vol. 69. – Pp. 120–129. – DOI: <https://doi.org/10.36150/2499-6564-N320>
- Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
- Patel D., Steinberg L., Patel P. Insomnia in the elderly: a review // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 14 (6). – Pp. 1017–1024. – DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.7172>
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – XIII изд. / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Ясенцова. – М., 2012.
- Camargos E.F., Pandolfi M.B., Freitas M.P., Quintas J.L., Lima J., Miranda L.M., Pimentel L.W., Medeiros-Souza P. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study // *Neuro-Psiquiatria*. – 2011. – Vol. 69. – Pp. 44–49. – DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000100010>
- Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) – VII izd. / pod red. Chuchalina A. G., Yasentsova V.V. – M., 2007.
- Stahl S. M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug // *CNS Spectrums*. – 2009. – Vol. 14 (10). – Pp. 536–546. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852900024020>
- Petrovic M., Paepe P.D., Bortel L.V. Pharmacotherapy of depression in old age // *Acta Clinica Belgica*. – 2005. – Vol. 60 (3). – Pp. 150–156. – DOI: <https://doi.org/10.1179/acb.2005.028>
- Rodda J., Walker Z., Carter J. Depression in older adults // *BMJ*. – 2011. – Vol. 343. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5219>
- Alexopoulos G.S. Depression in the elderly // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9475). – Pp. 1961–1970. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66665-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66665-2)
- Edinaya mezhvedomstvennaya informatsionno-statisticheskaya sistema (EMISS). Smertnost' ot samoubiistv za 2011–2021 god (3.4.2.). – URL: <https://www.fedstat.ru/indicators/search?searchText=samoubiistvo> (data obrashcheniya 12.11.2022).
- Cahoon C.G. Depression in older adults // *The American Journal of Nursing*. – 2012. – Vol. 112 (11). – Pp. 22–30. – DOI: <https://doi.org/10.1097/O1.NAJ.0000422251.65212.4b>
- Cuomo A., Bianchetti A., Cagnin A., Berardis D., Fazio I., Incalzi R.A., Marra C., Neviani F. Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use // *Journal of Gerontology and Geriatrics*. – 2021. – Vol. 69. – Pp. 120–129. – DOI: <https://doi.org/10.36150/2499-6564-N320>
- Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. – Spb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. – 568 s.
- Patel D., Steinberg L., Patel P. Insomnia in the elderly: a review // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 14 (6). – Pp. 1017–1024. – DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.7172>
- Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). – XIII izd. / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasentsova. – M., 2012.

13. Amar D.T., Juday T.R., Frech F.H., Wang W., Gor D., Atkins N., Wickwire E.M. Fall risk, healthcare resource use, and costs among adult patients in the United States treated for insomnia with zolpidem, trazodone, or benzodiazepines // *Advances in Therapy*. – 2022. – Vol. 39 (3). – Pp. 1324–1340. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02041-4>
14. La A.L., Walsh C.M., Neylan T.C., Vossel K.A., Yaffe K., Krystal A.D., Miller B.L., Karageorgiou E. Long-term trazodone use and cognition: a potential therapeutic role for slow-wave sleep enhancers // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2019. – Vol. 67 (3). – Pp. 911–921. – DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-181145>
15. Wang J., Liu S., Zhao C., Han H., Chen X., Tao J., Lu Z. Effects of trazodone on sleep quality and cognitive function in arteriosclerotic cerebral small vessel disease comorbid with chronic insomnia // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 620. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00620>
16. Settimo L., Taylor D. Evaluating the dose-dependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets // *Journal of Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 32 (1). – Pp. 96–104. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881117742101>
17. Abad A.C., Guilleminault C. Insomnia in elderly patients: recommendations for pharmacological management // *Drugs & aging*. – 2018. – Vol. 35 (9). – Pp. 791–817. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0569-8>
18. Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Newman A.B., et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance // *Arch Intern Med*. – 2005. – Vol. 165 (8). – Pp. 863–867. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.863>
19. Gonçalves A., Vieira-Coelho M. The effects of trazodone on human cognition: A systematic review // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 77 (11). – Pp. 623–637. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03161-6>
20. Davies S., Burhan A.M., Kim D., Gerretsen P., Graff-Guerrero A., Woo V.L. Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer's and mixed dementia // *Journal of Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 32 (5). – Pp. 509–523. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881117744996>
21. Gilmore M.C., Stebbins L., Argüelles-Borge S., Trinidad B., Golden C.J. Development and treatment of aggression in individuals with dementia // *Aggression and Violent Behavior*. – 2020. – Vol. 54. – Art. 101415. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avb.2020.101415>
22. Ohsako N., Hashimoto T., Shiko Y., Kawasaki Y., Nakagawa M., Okuma T., Kurata T., Suzuki H., Ishige M., Kikuchi S. Pharmacotherapy for elderly patients with delirium in a general ward setting: A retrospective study // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 70. – Art. 103024. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103024>
23. Akbari V., Ghabadi S., Mohammadi S., Khodarahmi R. The antidepressant drug; trazodone inhibits tau amyloidogenesis: prospects for prophylaxis and treatment of AD // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2020. – Vol. 679. – Art. 108218. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108218>
24. Deurwaerdere P., Bharatiya R., Chagraoui A., Giovanni G. Constitutive activity of 5-HT receptors: Factual analysis // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 168. – Art. 107967. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107967>
25. Sharp T., Barnes N.M. Central 5-HT receptors and their function; present and future // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 177. – Art. 108155. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108155>
26. Дедов И.И., Смирнова О.М., Горелышев А.С. Стресс эндоплазматического ретикула: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека // *Проблемы эндокринологии*. – 2012. – № 58 (5). – С. 57–65.
27. Mayor J.S., Pacheco A.P., Esperança S., Silva A. Trazodone in the elderly: risk of extrapyramidal acute events // *Case Reports*. – 2015. – Art. bcr2015210726. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-210726>
28. Sharma K.D., Colangelo T., Mills A. Trazodone-induced parkinsonism: A case report. International // *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2022. – Vol. 60. – Pp. 184–187. DOI: <https://doi.org/10.5414/cp204068>
29. Sarwar A.I. Trazodone and parkinsonism: the link strengthens // *Clinical Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 41 (3). – Pp. 106–108. – DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000278>
13. Amar D.T., Juday T.R., Frech F.H., Wang W., Gor D., Atkins N., Wickwire E.M. Fall risk, healthcare resource use, and costs among adult patients in the United States treated for insomnia with zolpidem, trazodone, or benzodiazepines // *Advances in Therapy*. – 2022. – Vol. 39 (3). – Pp. 1324–1340. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02041-4>
14. La A.L., Walsh C.M., Neylan T.C., Vossel K.A., Yaffe K., Krystal A.D., Miller B.L., Karageorgiou E. Long-term trazodone use and cognition: a potential therapeutic role for slow-wave sleep enhancers // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2019. – Vol. 67 (3). – Pp. 911–921. – DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-181145>
15. Wang J., Liu S., Zhao C., Han H., Chen X., Tao J., Lu Z. Effects of trazodone on sleep quality and cognitive function in arteriosclerotic cerebral small vessel disease comorbid with chronic insomnia // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 620. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00620>
16. Settimo L., Taylor D. Evaluating the dose-dependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets // *Journal of Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 32 (1). – Pp. 96–104. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881117742101>
17. Abad A.C., Guilleminault C. Insomnia in elderly patients: recommendations for pharmacological management // *Drugs & aging*. – 2018. – Vol. 35 (9). – Pp. 791–817. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0569-8>
18. Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Newman A.B., et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance // *Arch Intern Med*. – 2005. – Vol. 165 (8). – Pp. 863–867. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.863>
19. Gonçalves A., Vieira-Coelho M. The effects of trazodone on human cognition: A systematic review // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 77 (11). – Pp. 623–637. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03161-6>
20. Davies S., Burhan A.M., Kim D., Gerretsen P., Graff-Guerrero A., Woo V.L. Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer's and mixed dementia // *Journal of Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 32 (5). – Pp. 509–523. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881117744996>
21. Gilmore M.C., Stebbins L., Argüelles-Borge S., Trinidad B., Golden C.J. Development and treatment of aggression in individuals with dementia // *Aggression and Violent Behavior*. – 2020. – Vol. 54. – Art. 101415. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avb.2020.101415>
22. Ohsako N., Hashimoto T., Shiko Y., Kawasaki Y., Nakagawa M., Okuma T., Kurata T., Suzuki H., Ishige M., Kikuchi S. Pharmacotherapy for elderly patients with delirium in a general ward setting: A retrospective study // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 70. – Art. 103024. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103024>
23. Akbari V., Ghabadi S., Mohammadi S., Khodarahmi R. The antidepressant drug; trazodone inhibits tau amyloidogenesis: prospects for prophylaxis and treatment of AD // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2020. – Vol. 679. – Art. 108218. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108218>
24. Deurwaerdere P., Bharatiya R., Chagraoui A., Giovanni G. Constitutive activity of 5-HT receptors: Factual analysis // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 168. – Art. 107967. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107967>
25. Sharp T., Barnes N.M. Central 5-HT receptors and their function; present and future // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 177. – Art. 108155. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108155>
26. Dedov I.I., Smirnova O.M., Gorelyshev A.S. Stress endoplasmaticeskogo retikula: tsiologicheskii stsenarii patogeneza zaboлевanii cheloveka // *Problemy endokrinologii*. – 2012. – № 58 (5). – С. 57–65.
27. Mayor J.S., Pacheco A.P., Esperança S., Silva A. Trazodone in the elderly: risk of extrapyramidal acute events // *Case Reports*. – 2015. – Art. bcr2015210726. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-210726>
28. Sharma K.D., Colangelo T., Mills A.. Trazodone-induced parkinsonism: A case report. International // *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2022. – Vol. 60. – Pp. 184–187. DOI: <https://doi.org/10.5414/cp204068>
29. Sarwar A.I. Trazodone and parkinsonism: the link strengthens // *Clinical Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 41 (3). – Pp. 106–108. – DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000278>