

© Сафарова Т.П. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 616.895.4; 616.892.3; 616.89-00

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-6-13>

## Сравнительная оценка аугментации актовегином и церебролизином терапии антидепрессантами в госпитальной психогериатрической практике

Татьяна Петровна Сафарова, Светлана Ивановна Гаврилова, Ольга Борисовна Яковлева  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Татьяна Петровна Сафарова, [saftatiana@mail.ru](mailto:saftatiana@mail.ru)

### Резюме

**Обоснование:** депрессии у больных пожилого и старческого возраста нередко протекают на фоне церебральных изменений сосудистого и атрофического генеза и сочетаются с нарушением когнитивных функций. Известно, что снижение продукции нейротрофических факторов является одним из ведущих механизмов в патогенезе депрессий. Ранее показана эффективность сочетанной терапии антидепрессантами и препаратами с нейропротективными свойствами, однако требует обоснования дифференцированный подход к назначению нейропротекторов-адьювантов. **Цель:** сравнительная оценка эффективности двух методов аугментации антидепрессивной терапии разными нейропротекторами (актовегином или церебролизином) в лечении депрессий позднего возраста. **Пациенты и методы:** в исследование вошли две группы больных с депрессивным эпизодом легкой и умеренной степени выраженности, сопоставимые по основным демографическим и клиническим параметрам. Больные 1-й группы в течение месяца получали антидепрессанты в сочетании с актовегином. Пациентам 2-й группы одновременно с антидепрессантами назначался церебролизин. Эффективность терапии оценивали по шкалам HAM-D-17 и HARS; уровень когнитивного функционирования больных определяли по шкале MMSE. **Результаты:** показана эффективность обоих применявшихся видов комплексной антидепрессивной терапии: как с включением актовегина, так и с включением церебролизина. У больных обеих групп на фоне редукции депрессивных симптомов отмечено значимое ( $p < 0,01$ ) улучшение когнитивного функционирования (по шкале MMSE) к окончанию терапии (без статистически значимых различий между группами). Включение актовегина в схему антидепрессивной терапии пожилых больных оказалось эффективным независимо от типа депрессии, но особенно отчетливо в отношении редукции симптомов тревоги. Назначение церебролизина больным депрессией было более результативным при анергических, астенических, апатических и адинамических депрессиях. **Заключение:** аугментацию антидепрессивной терапии актовегином и церебролизином следует рассматривать как эффективную и рекомендовать для применения в условиях психогериатрического стационара.

**Ключевые слова:** депрессия, поздний возраст, антидепрессивная терапия, аугментация нейропротекторами, актовегин, церебролизин

**Для цитирования:** Сафарова Т.П., Гаврилова С.И., Яковлева О.Б. Сравнительная оценка аугментации актовегином и церебролизином терапии антидепрессантами в госпитальной психогериатрической практике. *Психиатрия*. 2022;20(4):6–13. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-6-13>

### RESEARCH

UDC 616.89; 616.895.4; 616.892.3; 616.89-00

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-6-13>

## Comparative Assessment of Augmentation of Antidepressant Therapy with Actovegin and Cerebrolysin in Hospital Psychogeriatric Practice

Tatiana P. Safarova, Svetlana I. Gavrilova, Olga B. Yakovleva  
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Tatiana P. Safarova, [saftatiana@mail.ru](mailto:saftatiana@mail.ru)

### Summary

**Background:** depressions in elderly and senile patients often occur against the background of cerebral changes of vascular and atrophic origin and are combined with impaired cognitive functions. It is known that a decrease in the production of neurotrophic factors is one of the leading mechanisms in the pathogenesis of depression. Previously, the effectiveness of combined therapy with antidepressants and drugs with neuroprotective properties has been shown, but a differentiated approach to the appointment of neuroprotective adjuvants needs substantiation. **The aim** of the study was to carry out comparative evaluation of the effectiveness of two augmentation methods of antidepressant therapy with the inclusion of different neuroprotectors (actovegin or cerebrolysin) in the treatment of depression in the elderly. **Patients and methods:** the study included 2 groups

of patients with a depressive episode of mild and moderate severity, comparable in terms of basic demographic and clinical parameters. Patients of the 1st group received antidepressants in combination with actovegin for a month. Patients of the 2nd group received cerebrolysin simultaneously with antidepressants. The effectiveness of therapy was assessed on the HAMD-17 and HARS scales; the level of cognitive functioning of patients was assessed using the MMSE scale. **Results:** the effectiveness of both used types of complex antidepressant therapy was demonstrated: both with the inclusion of actovegin and with the inclusion of cerebrolysin. In patients of both groups, against the background of a reduction in depressive symptoms, a significant ( $p < 0.01$ ) improvement in cognitive functioning (according to the MMSE scale) was noticed by the end of therapy (without statistically significant differences between the groups). The inclusion of actovegin in the antidepressant therapy regimen for elderly patients proved to be effective regardless of the type of depression, but especially in the reduction of anxiety symptoms. Administration of cerebrolysin to depressed patients was more effective in anergic, asthenic, apathetic and adynamic depressions. **Conclusion:** augmentation of antidepressant therapy with actovegin and cerebrolysin should be considered effective and recommended for use in a psychogeriatric hospital.

**Keywords:** depression, old age, antidepressant therapy, neuroprotective augmentation, actovegin, cerebrolysin

**For citation:** Safarova T.P., Gavrilova S.I., Yakovleva O.B. Comparative Assessment of Augmentation of Antidepressant Therapy with Actovegin and Cerebrolysin in Hospital Psychogeriatric Practice. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):6–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-6-13>

## ВВЕДЕНИЕ

Депрессии являются наиболее распространенными из всех видов психических расстройств у больных пожилого и старческого возраста. Их частота, по мнению разных авторов, колеблется от 10 до 38% [1, 2]. У большинства пожилых больных (50–68%) депрессии сочетаются с сопутствующими соматическими и неврологическими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, цереброваскулярная патология. У таких больных, особенно на фоне хронического течения сопутствующей соматической патологии, депрессии наблюдаются в два раза чаще по сравнению со здоровыми пожилыми людьми [3]. При депрессии ухудшается течение соматических расстройств, но и депрессия у лиц с хроническими соматическими заболеваниями протекает тяжелее [4].

На фоне пандемии новой коронавирусной инфекции многие исследователи обратили внимание на негативное влияние ее последствий не только на физическое, но и на психическое здоровье населения, особенно старших возрастных групп, как переболевших, так и находящихся в условиях пандемических ограничений. Появились данные о том, что психоневрологические нарушения, встречающиеся в острый период инфекции, могут продолжаться в течение многих месяцев после выздоровления. Среди них особенно высока частота астении, тревоги и депрессии. По данным метаанализа более 30 работ, проведенного J. Deng и соавт. [5, 6], в остром периоде вирусного заболевания депрессия наблюдается у 45% больных, а в отдаленные периоды после перенесенной инфекции депрессивные симптомы сохраняются у 11–31% пациентов. Еще одним частым расстройством у таких больных являются когнитивные нарушения в виде трудностей сосредоточения внимания, нарушения памяти и исполнительных функций [7].

Депрессии у больных пожилого и старческого возраста нередко протекают на фоне церебральных изменений сосудистого и атрофического генеза и часто сочетаются с нарушением когнитивных функций [8]. Подкорковые изменения белого вещества мозга

в префронтальных и височных областях имеют особое значение, так как приводят к нарушению лобно-подкорковых связей и развитию лимбической и фронто-стриальной дисфункции [9–11]. Депрессии позднего возраста сопровождаются высоким суицидальным риском и повышенной смертностью от сопутствующих соматических заболеваний или осложнений терапии [4].

Учитывая высокую частоту и неблагоприятные последствия депрессий в позднем возрасте, особую актуальность приобретает совершенствование антидепрессивной терапии. Лечение депрессий в пожилом и старческом возрасте продолжает вызывать трудности. Это объясняется нередко низкой результативностью и плохой переносимостью пожилыми больными антидепрессивной терапии, что обусловлено влиянием биологических факторов старения [3, 12].

Стало известно, что снижение продукции нейротрофических факторов, представляющих собой регуляторные белки, синтезируемые клетками нервной ткани, является одним из ведущих механизмов в патогенезе депрессий [13–15]. У пожилых больных с депрессивными состояниями и сопутствующей церебральной сосудистой патологией нейротрофический потенциал оказывается особенно сниженным. Лечение таких больных только антидепрессантами не позволяет достичь полной нормализации секреции нейротрофических факторов и полного восстановления процессов нейрогенеза. В этой связи чрезвычайно важным для расширения терапевтических возможностей является поиск и разработка новых терапевтических стратегий фармакотерапии депрессий.

Внимание исследователей привлекают препараты, обладающие мультимодальными нейротрофическими, нейропротективными и энерготропными свойствами. Их применение обосновано последними достижениями нейробиологических наук в изучении патогенеза депрессий [16]. К таким препаратам относятся актовегин и церебролизин, а их присоединение к антидепрессивной терапии представляет особый интерес.

Актовегин обладает мультимодальной активностью и плеiotропными нейропротективными свойствами за счет более чем 200 биологически активных

компонентов в своем составе [17]. Показано, что актовегин оказывает модулирующее влияние на разные патологические звенья, принимающие участие в деградации нейронов (такие как оксидантный стресс, нейровоспаление, апоптоз и другие), что способствует активизации метаболизма и утилизации кислорода и глюкозы в головном мозге [18]. Актовегин широко назначается при цереброваскулярных заболеваниях, болезнях периферических сосудов, при когнитивных нарушениях. В последнее время актовегин успешно используется для лечения пациентов с когнитивными расстройствами, которые перенесли коронавирусную инфекцию [19].

Церебролизин применяется в клинической практике уже более 30 лет. В состав препарата входит комплекс аминокислот и низкомолекулярных пептидов. Малые молекулы препарата способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Доказано, что препарат обладает мультимодальным воздействием на головной мозг: регулирует мозговой метаболизм, улучшает церебральный метаболизм глюкозы, обладает нейротрофической и нейротрофической активностью [20, 21], а благодаря нейроиммунологическим эффектам снижает образование и высвобождение цитокинов клетками микроглии [22]. Показана терапевтическая значимость церебролизина, в том числе его положительное влияние на течение болезни Альцгеймера, а также его эффективность в лечении додементных когнитивных расстройств и поздних депрессий [16, 23]. Давно обоснована целесообразность назначения церебролизина при недостаточной эффективности и плохой переносимости психотропной терапии в качестве корректора побочных явлений, а также при развитии резистентности к ней [24].

**Цель исследования:** сравнительная оценка эффективности комплексной терапии депрессий позднего возраста антидепрессантами новых поколений в сочетании с одним из препаратов, обладающих нейротрофическими свойствами, — актовегином или церебролизином — в условиях психиатрического стационара.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли две группы госпитализированных больных в возрастном диапазоне от 60 до 79 лет с депрессивным эпизодом легкой и умеренной степени выраженности. Диагностическая оценка по МКБ-10 включала рекуррентное депрессивное расстройство (РДР; F33.0–F33.3), биполярное аффективное расстройство (БАР; F31.3, F31.4) или однократный депрессивный эпизод (ДЭ; F32.0–F32.2). Критериями исключения были наличие иных психических заболеваний и тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации.

### Этические аспекты

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было

одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 48 от 26.12.2017) и проводилось с соблюдением этических норм и правил биомедицинских исследований (Хельсинкское соглашение Всемирной медицинской ассоциации в редакциях 1964/2013 гг.).

### Ethics aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol # 48 from 26.12.2017). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Больные 1-й группы в течение 1 мес. получали антидепрессанты новых поколений (венлафаксин, флувоксамин или агомелатин) в сочетании с актовегином. Пациентам 2-й группы одновременно с теми же антидепрессантами назначался церебролизин.

Больные принимали антидепрессанты внутрь. Венлафаксин назначался в дозе 75–150 мг/сут в два приема, флувоксамин — в дозе 100–150 мг/сут в два приема, агомелатин — один раз в сутки в одно и то же время (вечером) в дозе 25 мг (при необходимости доза агомелатина могла быть увеличена до 50 мг).

Нейротропекторы применялись парентерально. Актовегин назначался внутримышечно в дозе 5,0 мл 1 раз в день (5 инъекций в неделю с перерывом на выходные дни), общее количество инъекций составляло 20. Курсовое лечение церебролизином предусматривало 20 внутривенных капельных инфузий в дозе 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Состояние больных оценивали до начала лечения, затем на 14-й и 28-й день терапии с применением клинического, психометрического методов. Использовали шкалу Гамильтона для оценки депрессии (HAMD-17) и шкалу Гамильтона для оценки тревоги (HARS). Определение уровня когнитивного функционирования проводили с применением краткого теста оценки психического статуса (MMSE) до начала и к окончанию курса аугментации.

Критериями эффективности проводимой терапии считались изменения медианы суммарного балла шкал депрессии и тревоги Гамильтона (HAMD-17, HARS), мини-теста (MMSE), шкалы общего клинического впечатления CGI (субшкалы улучшения CGI-improvement и субшкалы тяжести CGI-severity) по сравнению с исходной оценкой. Сравнение проводилось в абсолютных значениях и в процентном отношении.

Статистический анализ результатов исследования проводился в программе Statistica 10.0. Для описания выборочного распределения количественных признаков, распределенных по отличному от нормального закона, использовалась медиана (Me), верхний (Q1) и нижний квартили (Q3) и (интерквартильный размах). Для сопоставления двух групп по количественным признакам применяли непараметрические методы статистического анализа с U-тестом Манна–Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Сравнительная клиническая и социально-демографическая характеристика больных, получавших аугментацию антидепрессивной терапии актовегином (1-я группа) и церебролизин (2-я группа)**Table 1.** Comparative clinical and sociodemographic characteristics of patients receiving augmentation of complex antidepressant therapy: group 1 (with the inclusion of actovegin) and group 2 (with the inclusion of cerebrolysin)

Показатели/Indicators	1-я группа/1 <sup>st</sup> group антидепрессант + актовегин/ antidepressant + actovegin		2-я группа/2 <sup>nd</sup> group антидепрессант + церебролизин/ antidepressant + cerebrolysin	
	Абс./Abs	%	Абс./Abs	%
Число больных/Number of patients	21	100	20	100
Мужчины/Men	7	33,3	5	25,0
Женщины/Women	14	66,6	15	75,0
Возраст больных (годы)/Age of patients (years) M [Q25; Q75]	69 [66; 76]		64 [62; 70]	
Диагноз/Diagnosis				
Депрессивный эпизод/Depressive episode	2	9,5	3	15,0
РДР/RDD	10	47,6	11	55,0
БАР/BD	9	42,9	6	30,0
Тяжесть депрессии (HAMD-17)/Severity of depression (HAMD-17)	22 [21; 24]		22 [20; 24]	
Выраженность тревоги (HARS)/Severity of anxiety (HARS)	20 [18; 23]		19,5 [18; 21]	
Суммарный балл MMSE/MMSE score	27 [25; 28]		27 [26; 28]	

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы больных до начала адъювантной терапии были сопоставимы, не имели статистически значимых различий по основным социально-демографическим и клиническим параметрам (табл. 1). Пациенты сравниваемых групп не отличались по медианным показателям тяжести депрессии (22,0 балла по шкале депрессии Гамильтона), выраженности тревоги (20 баллов по шкале тревоги Гамильтона) и по уровню когнитивного функционирования (27,0 балла по MMSE).

Ранее авторами показано отсутствие статистически значимых различий в эффективности антидепрессивной терапии у больных позднего возраста с РДР и БАР [25].

Все больные (41 человек; 100%) полностью завершили курс аугментационной терапии. В обеих сравниваемых группах больных наблюдалась редукция психопатологических расстройств уже к 14-му дню терапии, состояние продолжало улучшаться и к окончанию адъювантного курса (табл. 2). Все изменения по оценочным шкалам на протяжении курса комплексной терапии в обеих группах были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). Степень улучшения когнитивного функционирования между группами также статистически не отличалась.

Динамика показателей по шкале общего клинического впечатления CGI-S и CGI-I подтвердила результаты оценок по основным клиническим шкалам (см. табл. 2). Медианы показателей тяжести состояния статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снижались в обеих терапевтических группах. К 14-му дню терапии тяжесть состояния в 1-й группе уменьшилась на 25%, а во 2-й — на 33,3% (различия не достигали статистической значимости), к окончанию терапии — на 66,6 и на 50% соответственно.

Результаты проведенного анализа показали минимальную частоту нежелательных явлений (НЯ)

проводившейся комплексной терапии. Серьезных НЯ ни в одной из терапевтических групп отмечено не было. НЯ, возникшие у девяти пациентов (21,9%), были расценены как легкие, они наблюдались преимущественно в начале лечения (чаще на 1-й неделе терапии) и не требовали отмены препаратов.

В 1-й группе НЯ отмечались у шести человек (28,5%), чаще такие, как тошнота, сухость и ощущение горечи во рту. Во 2-й группе НЯ зарегистрированы у трех больных (15%), было отмечено усиление тревоги и нарушение сна, что может свидетельствовать о некоторых активирующих эффектах терапии. Отмеченные нарушения не требовали отмены терапии и разрешались ко 2–3-й неделе терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное сравнительное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность комплексной антидепрессивной терапии с включением как актовегина, так и церебролизина. Преимущества комплексной антидепрессивной терапии по сравнению с монотерапией антидепрессантами при лечении депрессий позднего возраста были представлены в работах, проведенных в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ. Показана более высокая эффективность и скорость развития терапевтического ответа, более выраженное улучшение когнитивных показателей и лучшая переносимость терапии при проведении аугментации нейропротекторами [26, 27].

Как известно, процессы старения сопровождаются снижением энергетического метаболизма, повышенным образованием свободных радикалов, увеличением вязкости в мембранах нейронов, снижением нейропластичности, что приводит к апоптозу нейронов. Все эти механизмы задействованы и в патогенезе депрессий [28]. Такие препараты, как актовегин и церебролизин, обладают мультимодальным плейотропным действием



**Таблица 2.** Сравнительная динамика показателей психометрических шкал у больных с комплексной антидепрессивной терапией**Table 2.** Comparative dynamics of indicators of psychometric scales in patients with complex antidepressant therapy

Показатели/Indicators	1-я группа/1 <sup>st</sup> group антидепрессант + актовегин/ antidepressant + actovegin М [Q1; Q3]	2-я группа/2 <sup>nd</sup> group антидепрессант + церебролизин/ antidepressant + cerebrolysin М [Q1; Q3]
HAMD-17 0 день/0 day 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	23,0 [22; 24] 14,0 [12; 16]* 5,0 [4; 8]*	22,0 [20; 24] 15,5 [13,5; 17]* 8,5 [6,5; 12]*
Улучшение по шкале HAMD-17 (%) /Improvement on the HAMD-17 scale (%) 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	36,8 [32,0; 44,0] 73,6 [63,6; 82,6]	30,5 [27,3; 39,6] 63,6 [43,3; 70,3] <sup>†</sup>
HARS 0 день/0 day 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	20,0 [18; 23] 14,0 [10; 15]* 4,0 [3; 11]*	19,5 [18; 21] 14,0 [11; 15]* 7,5 [4,5; 13]*
% улучшения по шкале HARS (%) /Improvement on the HARS scale (%) 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	36,4 [27,7; 50,0] 77,7 [61,1; 83,3]	30,0 [22,3; 35,4] <sup>†</sup> 60,0 [34,3; 75,04] <sup>†</sup>
MMSE 0 день/0 day 28-й день терапии/Day 28 of therapy	27,0 [25; 28] 29,0 [28; 30]*	27,0 [26; 28] 29,0 [28; 30]*
Улучшение по шкале MMSE (%) /Improvement on the MMSE scale (%) 28-й день терапии/Day 28 of therapy	7,4 [3,57; 11,5]	7,6 [3,57; 11,3]
CGI-S 0 день/0 day 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	4,0 [4; 4] 2,0 [2; 3]* 1,0 [1; 2]*	4 [3,5; 4] 3 [2; 3]* 2 [1; 2]*
Улучшение по шкале CGI-S (%) /Improvement on the CGI-S scale (%) 14-й день терапии 28-й день терапии	25,0 [25; 50] 66,6 [50; 75]	33,3 [25; 50] 50 [41,6; 66,6] <sup>†</sup>
CGI-I 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	3,0 [1; 2] 1,0 [1; 2]	3,0 [2; 3] 2,0 [2; 3]
Улучшение по шкале CGI-I (%) /Improvement on the CGI-I scale (%) 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	25,0 [25; 50] 66,6 [50; 75]	33,3 [25; 50] 50,0 [25; 75] <sup>†</sup>

Примечания: данные представлены как медиана и квартили, М [Q25; Q75]; различия по сравнению с исходным уровнем: внутригрупповые: \* $p < 0,05$ ; между группами: <sup>†</sup> $p < 0,05$ .

Notes: The data are presented as median and quartiles, М [Q25; Q75]; differences compared to the baseline level: intra-group: \* $p < 0.05$ ; between groups: <sup>†</sup> $p < 0.05$ .

(антигипоксанным, антиоксидантным, антиапоптозным), повышают энергетический обмен в клетках головного мозга за счет усиления утилизации глюкозы и кислорода.

Таким образом, аугментация эффективности терапии депрессий позднего возраста может быть обусловлена воздействием нейропротекторов на патогенетические механизмы, которые одновременно характерны как для депрессии, так и для старения.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали дифференцированный эффект изученных препаратов с нейропротективными свойствами на разные типы депрессий. Сбалансированный анксиолитический и антидепрессивный спектр психотропной активности комплексной терапии с включением актовегина позволяет рекомендовать комплексную терапию с добавлением актовегина при клинически различных вариантах депрессии позднего возраста, так как такая

комбинация не вызывает гиперстимуляцию и усиление тревоги.

Антидепрессивную терапию с добавлением церебролизина целесообразно применять для лечения депрессий, в структуре которых преобладают анергические, астенические, апатические и адинамические проявления. Наличие у церебролизина отчетливых активирующих свойств было отмечено как в нашем предшествующем исследовании [29], так и в исследовании других авторов [30]. Позитивное влияние терапии церебролизинотерапией на астено-депрессивные расстройства при мягкой и умеренной деменции в структуре болезни Альцгеймера было установлено в работе Н.Д. Селезневой и соавт. [31].

В настоящем исследовании в сравниваемых терапевтических группах отмечалась значимая позитивная динамика когнитивного функционирования больных на фоне редукции депрессивных нарушений без

статистически значимых различий между группами. Как известно, депрессии в позднем возрасте являются особенно когнитивно уязвимыми. Улучшение когнитивного функционирования может быть обусловлено не только редукцией депрессивной симптоматики, но и влиянием адъювантных препаратов, обладающих мультимодальной активностью и плейотропными нейротропными свойствами.

Таким образом, как актовегин, так и церебролизин могут быть рекомендованы для проведения эффективной и безопасной аугментации антидепрессивной терапии у больных позднего возраста. Повышение эффективности терапии может быть обусловлено воздействием на патогенетические механизмы, которые характерны как для депрессии, так и для старения.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Valiengo L, Stella F, Forlenza OV. Mood disorders in the elderly: prevalence, functional impact, and management challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2105–2114. doi: [10.2147/NDT.S94643](https://doi.org/10.2147/NDT.S94643)
2. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: A review. *JAMA*. 2017;20:2114–2122. doi: [10.1001/jama.2017.5706](https://doi.org/10.1001/jama.2017.5706)
3. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J Affect Disord*. 2002;69(1–3):47–52. doi: [10.1016/s0165-0327\(00\)00332-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00332-3)
4. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019;9:188. doi: [10.1038/s41398-019-0514-6](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6)
5. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, Huang E, Zuo QK. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90–111. doi: [10.1111/nyas.14506](https://doi.org/10.1111/nyas.14506) Epub 2020 Oct 2. PMID: 33009668; PMCID: PMC7675607
6. Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, Gasnier M, Lecoq A.-L, Meyrignac O, Noel N, Baudry E, Bellin M-F, Beurnier A, Choucha W, Corruble E, Dortet L, Hardy-Leger I, Radiguer F, Sportouch S, Verny C, Wyplosz B, Zaidan M, Becquemont L, Montani D, Monnet X. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325:1525–1534. doi: [10.1001/jama.2021.3331](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331)
7. Мосолов СН. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;(3):2–23. doi: [10.21265/PSYPH.2021.31.25.001](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001)  
Mosolov SN. Long-term mental disorders after acute coronavirus infection SARS-CoV-2. *Modern therapy of mental disorders*. 2021;(3):2–23. (In Russ.). doi: [10.21265/PSYPH.2021.31.25.001](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001)
8. Rise IV, Haro JM, Gjervan B. Clinical features, comorbidity, and cognitive impairment in elderly bipolar patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1203–1213. doi: [10.2147/NDT.S100843](https://doi.org/10.2147/NDT.S100843)
9. Alexopoulos GS. Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10:687–695.
10. Sexton CE, Le Masurier M, Allan CL, Jenkinson M, McDermott L, Kalu UG, Herrmann LL, Bradley KM, Mackay CE, Ebmeier KP. Magnetic resonance imaging in late-life depression: vascular and glucocorticoid cascade hypotheses. *Br J Psychiatry*. 2012;201(1):46–51. doi: [10.1192/bjp.bp.111.105361](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.105361) PMID: 22753853
11. Reppermund S, Zhuang L, Wen W, Slavin MJ, Trollor JN, Brodaty H, Sachdev PS. White matter integrity and late-life depression in community-dwelling individuals: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Br J Psychiatry*. 2014;205(4):315–320. doi: [10.1192/bjp.bp.113.142109](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.142109) Epub 2014 Aug 21. PMID: 25147370
12. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1588–1601. doi: [10.1176/appi.ajp.162.9.1588](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1588)
13. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci*. 2002;22:3251–3261. doi: [10.15690/vramn1107](https://doi.org/10.15690/vramn1107)
14. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. *Трудный пациент*. 2010;10(8):3–7.  
Gusev EI, Bogolepova AN. The role of neuroplasticity processes in the development of depressive disorders. *Trudnyj pacient*. 2010;10(8):3–7. (In Russ.).
15. Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Current Opin Pharmacol*. 2007;7:18–21. doi: [10.1016/j.coph.2006.08.009](https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.009)
16. Гаврилова СИ, Сафарова ТП. Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 2. *Психиатрия*. 2021;19(3):80–89. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-3-80-89](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-80-89)  
Gavrilova SI, Safarova TP. Neurotrophins and neurotrophic therapy (based on the Cerebrolysin model) in elderly patients with cognitive disorders and depression. Part 2. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(3):80–89. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-3-80-89](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-80-89)
17. Muresanu DF. Neuromodulation with pleiotropic and multimodal drug — future approaches to treatment of neurological disorders. *Acta Neurochir Suppl*. 2010;106:291–294. doi: [10.1007/978-3-211-98811-4\\_54](https://doi.org/10.1007/978-3-211-98811-4_54)
18. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, Lauer G, Nell G, Sitte HH. Actovegin: a biological drug for more than

- 5 decades. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(3–4):80–88. doi: [10.1007/s10354-011-0865-y](https://doi.org/10.1007/s10354-011-0865-y)
19. Куташов ВА. Применение Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(2):65–72. doi: [10.14412/2074-2711-2021-2-65-72](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-65-72)  
Kutashov VA. Actovegin use in patients with cognitive impairment after coronavirus infection (COVID-19). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(2):65–72. (In Russ.). doi: [10.14412/2074-2711-2021-2-65-72](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-65-72)
  20. Gschanes A, Boado R, Sametz W, Windisch M. The drug cerebrolysin and its peptide fraction E021 increase the abundance of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter in brains of young and old rats. *Histochem J.* 2000;32(2):71–77. doi: [10.1023/a:1004003008683](https://doi.org/10.1023/a:1004003008683)
  21. Boado RJ, Wu D, Windisch M. In vivo upregulation of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived peptides. *Neurosci Res.* 1999;34(4):217–224. doi: [10.1016/s0168-0102\(99\)00056-5](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(99)00056-5)
  22. Alvarez XA, Lombardi VR, Fernandez-Novoa L, García M, Sampedro C, Cagiao A, Cacabelos R, Windisch M. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J Neural Transm Suppl.* 2000;59:281–292. doi: [10.1007/978-3-7091-6781-6\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6781-6_30)
  23. Гаврилова СИ, Сафарова ТП. Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 1. *Психиатрия.* 2021;19(2):87–103. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103)  
Gavrilova SI, Safarova TP. Neurotrophins and Neurotrophic Therapy (Based on the Cerebrolysin Model) in the Treatment of Elderly Patients with Cognitive Disorders and Depression. Part 1. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2021;19(2):87–103. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103)
  24. Беккер РА, Быков ЮВ. Церебролизин® в психиатрии: механизмы действия и терапевтический эффект (Обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2020;22(3):32–48.  
Becker RA, Bykov YuV. Cerebrolysin® in psychiatry: mechanisms of action and therapeutic effect (Literature review). *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2020;22(3):32–48. (In Russ.).
  25. Яковлева ОБ, Сафарова ТП, Шипилова ЕС. Использование комплексной антидепрессивной терапии для лечения пожилых депрессивных больных с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством. XVII Съезд психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург [Электронный ресурс [www.psychiatr.ru/events/833](http://www.psychiatr.ru/events/833)]: тезисы. Под общ. ред. Н.Г. Незнанова. СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2021:345–346. ISBN 978-5-94651-088-2  
Yakovleva OB, Safarova TP, Shipilova ES. The use of complex antidepressant therapy for the treatment of elderly depressive patients with recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder. The XVII Congress of psychiatrists of RUSSIA in conjunction with the International Congress of the World Psychiatric Association “Interdisciplinary approach to comorbidity of mental disorders on the way to integrative treatment”, May 15–18, 2021, St. Petersburg [Electronic resource [www.psychiatr.ru/events/833](http://www.psychiatr.ru/events/833)]: abstracts. Ed. of N.G. Neznanov. St. Petersburg: NMITS PN im. V.M. Bekhtereva, 2021:345–346. (In Russ). ISBN 978-5-94651-088-2
  26. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Гаврилова СИ. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара. *Современная терапия психических расстройств.* 2019;(1):21–28. doi: [10.21265/PSYPH.2019.21.31.003](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.21.31.003)  
Safarova TP, Yakovleva OB, Gavrilova SI. Treatment optimization of depression in elderly patients in psychiatric conditions. *Modern therapy of mental disorders.* 2019;(1):21–28. (In Russ.). doi: [10.21265/PSYPH.2019.21.31.003](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.21.31.003)
  27. Сафарова ТП, Гаврилова СИ. Применение нейротропекторов в терапии депрессий позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2020;120(10–2):47–54. doi: [10.17116/jnevro202012010246](https://doi.org/10.17116/jnevro202012010246)  
Safarova TP, Gavrilova SI. The use of neuroprotectors in the treatment of late-life depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(10–2):47–54. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202012010246](https://doi.org/10.17116/jnevro202012010246)
  28. Hanson ND, Owens MJ, Nemeroff CB. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:2589–2602. doi: [10.1038/npp.2011.220](https://doi.org/10.1038/npp.2011.220)
  29. Калын ЯБ, Сафарова ТП, Шешенин ВС, Гаврилова СИ. 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(6–2):20–29.  
Kalyn IaB, Safarova TP, Sheshenin VC, Gavrilova SI. Comparative efficacy and safety of antidepressant mono- and multimodal therapy in elderly patients with depression (a clinical experience in a psychogeriatric hospital). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(6–2):20–29. (In Russ.).
  30. Пантелеева ГП, Артюх ВВ, Крылова ЕС, Деменева АА, Дикая ТИ, Олейчик ИВ, Никифорова ИЮ,

Бебуришвили АА. Церебролизин® как средство оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий. *Психиатрия*. 2008;4–6:70–84.

Panteleeva GP, Artyukh VV, Krylova ES, Demeneva AA, Dikaya TI, Oleichik IV, Nikiforova IYu, Beburishvili AA. Cerebrolysin® as a means of optimizing the psychopharmacotherapy of endogenous depression. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2008;4–6:70–84. (In Russ.).

31. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Герасимов НП, Жариков ГА, Калын ЯБ, Колыхалов ИВ, Коровайцева ГИ,

Робаев ЕИ, Рощина ИФ. Сравнительная эффективность холинергической, глутаматергической и нейропротективной терапии при болезни Альцгеймера. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2002;4(6):215–218.

Selezneva ND, Gavrilova SI, Gerasimov NP, Zharikov GA, Kalyn YaB, Kolykhalov IV, Korovaytseva GI, Rogaev EI, Roshchina IF. Comparative effectiveness of cholinergic, glutamatergic and neuroprotective therapy in Alzheimer's disease. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2002;4(6):215–218. (In Russ.).

#### Сведения об авторах

Татьяна Петровна Сафарова, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

saftatiana@mail.ru

Светлана Ивановна Гаврилова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

sigavrilova@yandex.ru

Ольга Борисовна Яковлева, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

yakob2003@mail.ru

#### Information about the authors

Tatiana P. Safarova, Candidate of Medical Sciences, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

saftatiana@mail.ru

Svetlana I. Gavrilova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Department of Geriatric Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

sigavrilova@yandex.ru

Olga B. Yakovleva, Candidate of Medical Sciences, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

yakob2003@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 02.06.2022  
Received 02.06.2022

Дата рецензии 03.09.2022  
Revised 03.09.2022

Дата принятия 27.09.2022  
Accepted for publication 27.09.2022