

Современные представления о терапии депрессивных расстройств позднего возраста

Сафарова Т.П.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Цель: представить обзор отечественных и зарубежных современных исследований, освещающих вопросы терапии депрессий позднего возраста. **Материалы и метод:** с помощью ключевых слов «депрессивные расстройства», «поздний возраст» «психофармакотерапия» проводился поиск научных статей в базах данных MedLine, PubMed за период 2000–2020 гг. **Обсуждение и выводы:** вариабельность многочисленных факторов старения у депрессивных больных позднего возраста приводит к значительной гетерогенности гериатрических депрессий и трудностям подбора терапии. В современной литературе, посвященной терапии депрессий позднего возраста, существуют довольно разнородные рекомендации по поводу выбора различных препаратов, рекомендуемых дозировок, длительности проведения терапии и времени замены препаратов в случае их неэффективности. Мировая тенденция перехода к персонализированной терапии психических болезней требует идентификации у больных предикторов терапевтического ответа. Накоплены значительные данные по потенциальным предикторам терапевтического ответа на антидепрессанты у больных молодого и среднего возраста с использованием клинических, нейробиологических, нейрокогнитивных и генетических параметров. Поиск предикторов терапевтического ответа особенно важен в позднем возрасте, поскольку подбор адекватной антидепрессивной терапии связан не только с эффективностью, но и безопасностью лечения пожилых пациентов. На сегодняшний день наши знания в области разработки проблемы предикции терапевтического ответа в этой группе пациентов остаются достаточно ограниченными и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: депрессивное расстройство; поздний возраст; психофармакотерапия.

Для цитирования: Сафарова Т.П. Современные представления о терапии депрессивных расстройств позднего возраста. *Психиатрия*. 2020;18(3):95–107. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-95-107>

Конфликт интересов отсутствует

Late-Life Depression Treatment: the State of the Art

Safarova T.P.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Russia, Moscow

REVIEW

Summary

Purpose: to present an overview of domestic and foreign current research covering the treatment of late-life depression. **Materials and method:** the keywords "depressive disorder", "late age", "psychopharmacotherapy" were used to search for scientific articles in the databases MedLine, PubMed for the period 2000–2020. **Discussion and conclusions:** the variability of multiple aging factors in depressive patients of late age leads to significant heterogeneity of geriatric depressions and difficulties in selection of therapy. In the current literature on the treatment of late-life depression, there are quite heterogeneous recommendations on the choice of different drugs, recommended dosages, duration of therapy and time to replace drugs if they are ineffective. The global trend of transition to personalized therapy of mental diseases requires identification of predictors of therapeutic response in patients. Significant data has already been accumulated on potential predictors of therapeutic response to antidepressants in young and middle-aged patients using clinical, neurobiological, neurocognitive and genetic parameters. The search for predictors of therapeutic response is especially important in late life, since the selection of adequate antidepressant therapy is associated not only with the effectiveness, but also with the safety of treatment of elderly patients. To date our knowledge of the problem of predicting the therapeutic response in this group of patients remains very limited and requires further study

Keywords: depressive disorder; late age; psychopharmacotherapy.

For citation: Safarova T.P. Late-Life Depression Treatment: the State of the Art. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):95–107. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-95-107>

There is no conflict of interest

Высокая медико-социальная актуальность депрессивных нарушений в позднем возрасте определяется

их широкой распространенностью на фоне мировых демографических сдвигов и постарения населения.

Депрессии, наравне с деменциями, устойчиво лидируют среди эпидемиологических показателей психических расстройств в пожилом и старческом возрасте. Распространенность депрессивных расстройств в старших возрастных группах населения по различным эпидемиологическим данным составляет от 10 до 30% [1–6].

Депрессии в старости утяжеляют течение коморбидной соматической патологии, приводят к ухудшению качества жизни пожилых людей, развитию психической несостоятельности и социальной дезадаптации. Кроме того, депрессии ускоряют процессы старения, сопровождаются повышенным риском смертности и развития деменции [5, 7].

Процессы старения и сопутствующие факторы могут существенно влиять на возможности проведения психофармакотерапии. Возрастные изменения органов и систем оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов (ухудшение абсорбции, замедление метаболизма в печени, снижение экскреции, удлинение периода полувыведения с кумулятивным эффектом и т.п.). У больных, получающих одни и те же дозы психотропных препаратов, их концентрация в плазме крови может варьироваться в широких пределах. Эта вариабельность в большей степени выражена у людей пожилого возраста, что затрудняет разработку общих рекомендаций по оптимальным дозировкам исключительно на основе фармакокинетических принципов и, в свою очередь, определяет некоторые клинические эффекты, в частности побочные реакции и процессы интеракции препаратов. Вследствие этого трудно предсказать необходимую дозу в каждом конкретном случае. Нежелательные взаимодействия лекарственных средств, связанные с полифармакотерпией, повышают риск развития побочных эффектов и осложнений. Сочетание перечисленных факторов приводит к тому, что побочные действия препаратов в старости часто появляются раньше терапевтического ответа, а лекарственные осложнения возникают на низких дозах препарата и по своим последствиям носят опасный характер [5, 8–14].

Подбор терапии геронтопсихиатрическим больным сопровождается особыми трудностями также и в связи с высокой отягощенностью данной возрастной группы коморбидными соматическими и неврологическими расстройствами, что оказывает влияние на переносимость и безопасность терапии (возникновение побочных эффектов и осложнений). Ограниченные возможности использования психотропных средств у пожилых больных с депрессией из-за угрозы утяжеления соматической патологии или риска нежелательного взаимодействия с одновременно назначаемыми для лечения соматической патологии препаратами могут приводить к снижению их терапевтической эффективности. По эпидемиологическим данным не менее чем у 80% лиц, страдающих в пожилом возрасте психическими заболеваниями, диагностируется как минимум одно коморбидное хроническое заболевание, требующее специальной терапии [5, 13, 15]. Кроме того, сопут-

ствующая поликоморбидная соматическая патология может оказывать влияние и на тяжесть депрессии [16].

Еще одной важной причиной низкой эффективности и плохой переносимости антидепрессивной терапии в позднем возрасте является наличие у пожилых депрессивных больных органических церебральных изменений сосудистого и/или нейродегенеративного генеза, сопровождающих старение мозга. Особое значение среди них имеют подкорковые мелкоочаговые и диффузные изменения белого вещества мозга, уменьшение размеров гиппокампа, объема и толщины ростральной орбитофронтальной и префронтальной коры, базальных ганглиев. Нарушая лобно-подкорковые связи (феномен разобщения), они приводят к развитию фронтостриальной и лимбической дисфункции. Происхождение таких подкорковых изменений связывается как с ишемическими, так и нейродегенеративными процессами (демиелинизация и глиоз паренхимы мозга, снижение нейропластичности нейронов). Наличие подобных изменений может объяснять не только развитие самой депрессии в позднем возрасте («фронтостриальная дисфункция» за счет прерывания подкорково-фронтальных нейрональных связей), но и частоту возникновения когнитивных расстройств у таких больных [17–21].

Своевременная идентификация когнитивных расстройств при поздних депрессиях важна и для подбора соответствующей терапии, и для оценки последующего течения заболевания в целом. В большинстве случаев когнитивные расстройства у пожилых больных с депрессией обратимы и редуцируются при снижении интенсивности депрессивной симптоматики (исключением являются случаи депрессии, развившейся на фоне деменции). При отсутствии адекватной антидепрессивной терапии эти расстройства обнаруживают тенденцию к прогрессированию и даже развитию деменции. У депрессивных больных с когнитивными расстройствами, не достигающими уровня деменции, повышен риск развития лекарственных осложнений, такие больные отличаются замедленным развитием терапевтического ответа, тенденцией к развитию неполных последующих ремиссий и повышенным риском развития деменции [22–25].

Для лечения аффективных расстройств в позднем возрасте преимущественно используется психофармакотерапия. В комплексе с психофармакотерапией применяется психотерапия, а также нелекарственные методы биологической терапии, например электросудорожная терапия (ЭСТ).

Психофармакотерапевтические методы включают использование разных классов психотропных препаратов, таких как антидепрессанты, анксиолитики, гипнотики, нейролептики, стабилизаторы настроения, метаболические и нейропротективные препараты. Основными препаратами для медикаментозной терапии депрессивных расстройств являются антидепрессанты.

При выборе конкретного антидепрессанта для пожилого больного необходимо учитывать не толь-

ко особенности клинической картины депрессии, но и сопутствующие соматические и неврологические заболевания, тяжесть состояния больного, особенности психофармакологических эффектов препарата, профиль побочного действия, особенности лекарственного взаимодействия и предыдущие положительные и отрицательные реакции на подобные препараты [7, 26, 27].

В настоящее время, несмотря на большое количество антидепрессантов различных групп, эффективность антидепрессивной терапии в позднем возрасте до сих пор остается ниже, чем в молодом и среднем возрасте [7, 28]. Больные пожилого и старческого возраста отличаются более медленным развитием терапевтического ответа, большей частотой неполных выходов из депрессий и большей частотой рецидивирования по сравнению с больными молодого и среднего возраста [29–32].

В сравнительно-возрастном исследовании по изучению течения депрессии с 15-летним проспективным наблюдением у больных молодого, среднего и пожилого возраста были выявлены как сходства, так и различия. В исследовании авторы рассматривали первичный эпизод большой депрессии и время повторения депрессивных фаз в четырех разных возрастных группах: от 17 до 30 лет, от 31 до 50 лет, от 51 до 64 лет и от 65 до 79 лет. Результаты показали одинаковое время восстановления (выхода из депрессивной фазы) для всех возрастных групп, но время до первого рецидива депрессии было значительно короче в самой старшей возрастной группе. Кроме того, в этой группе отмечался более высокий уровень сопутствующих соматических заболеваний. Различий в уровне назначаемых доз препаратов между четырьмя группами выявлено не было. Авторы приходят к выводу, что у пожилых больных по сравнению с более молодыми пациентами с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) риск рецидива депрессии выше [33]. Большой риск рецидивирования и большее число сопутствующих соматических заболеваний у больных пожилого и старческого возраста с депрессией отмечают и другие исследователи, которые приходят к выводу о том, что соматическая коморбидность является фактором риска более низкого терапевтического ответа и плохой переносимости антидепрессантов [34–36].

Многие авторы отмечают, что фактором риска раннего рецидива депрессии и большей ее продолжительности являются неполные ремиссии с сохранением резидуальных депрессивных расстройств, в том числе и когнитивных нарушений [37–40]. Частота неблагоприятных исходов депрессий в виде неполных выходов или ее хронификации в позднем возрасте отмечается у 52,7–54,8% больных. Как рецидивирование, так и хронификация депрессии приводят к нарушению психосоциального функционирования больных и снижению качества их жизни. Основными целями лечения гериатрических депрессий считают достижение полной ремиссии, снижение риска суицидальных

поступков, оптимизацию функционирования больных и профилактику рецидивов [7, 41–43].

Для лечения депрессий используются все группы современных антидепрессантов, которые, за исключением агонистов мелатонина, разработаны в соответствии с моноаминовой теорией депрессии [44]. При выборе антидепрессанта для больных пожилого и старческого возраста в первую очередь необходимо учитывать профиль возможных побочных эффектов и риск лекарственного взаимодействия.

Препаратами выбора для лечения депрессий в позднем возрасте являются антидепрессанты новых поколений: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НаССА), специфические серотонинергические антидепрессанты (ССА), селективные ингибиторы обратного захвата преимущественно норадреналина (СИОЗН), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (ОИМАО-А), мелатонинергические антидепрессанты. Эти препараты имеют более безопасный профиль побочных эффектов (отсутствие холинолитического действия, влияния на гистаминовые и мускариновые рецепторы и др.), меньший риск передозировки и использования в суицидальных целях. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) используются значительно реже из-за более высокого риска развития нежелательных эффектов и токсического действия при передозировке, что ограничивает их применение.

В научной литературе последних лет доминируют представления об одинаковой терапевтической эффективности всех известных на сегодняшний день антидепрессантов. При выборе конкретного препарата предлагается руководствоваться в основном профилем его побочных эффектов. Ряд метаанализов доказал более высокую эффективность антидепрессивной терапии по сравнению с плацебо при лечении депрессий у больных позднего возраста. По данным обзора [45], обобщающего результаты 51 двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) эффективности антидепрессантов у пожилых пациентов с острой депрессивной фазой, все классы антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС и другие антидепрессанты) были более эффективными, чем плацебо, в достижении терапевтического ответа. Между классами антидепрессантов не было выявлено различий в показателях ремиссии или терапевтического ответа. ТЦА также были одинаково эффективны по сравнению с СИОЗС в достижении терапевтического ответа у пациентов с более тяжелой депрессией. Авторы приходят к выводу о том, что лечение антидепрессантами пожилых пациентов с депрессией является эффективным, однако различий в эффективности между различными классами антидепрессантов выявлено не было. Эти выводы подтверждаются и другими исследователями. Кокрейновский метаанализ общей эффективности антидепрессантов в пожилом возрасте по сравнению

с плацебо выявил большую эффективность антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС и ИМАО) по сравнению с плацебо при лечении пожилых больных с депрессией. Для достижения оптимального терапевтического эффекта антидепрессивную терапию рекомендуется проводить не менее 6 недель [46].

В систематическом обзоре и метаанализе J.C. Nelson и соавт. [47] была предпринята оценка доказательств эффективности антидепрессантов второго поколения при тяжелой депрессии у больных позднего возраста. Авторы приходят к выводу, что у пожилых людей, страдающих депрессией, антидепрессанты более эффективны по сравнению с плацебо (средние суммарные показатели ответа на антидепрессант и плацебо составили 44,4 и 34,7% соответственно). В обзоре P.G. Mottram и соавт. [48] сравнивались эффективность, возникновение побочных эффектов и частота отмены различных классов антидепрессантов при лечении депрессии у пожилых больных. Был проведен анализ 32 исследований. В результате проведенного анализа авторы приходят к выводу, что ТЦА и СИОЗС одинаково эффективны. Однако, сравнивая эти две группы препаратов, авторы отмечают, что лечение ТЦА связано с более высокой частотой возникновения нежелательных явлений, что приводило к преждевременному прекращению терапии.

В работе Н.Н. Иванца и соавт. [49] поиск предикторов эффективности терапии поздних депрессий антидепрессантами различных классов выявил незначительное число факторов, отличавших группы больных, получавших ТЦА и СИОЗС. Терапия ТЦА была несколько эффективнее у больных до 60 лет с большей длительностью аффективного заболевания и началом болезни в более молодом возрасте. Применение ТЦА в виде монотерапии в отличие от СИОЗС и других антидепрессантов было менее эффективным, чем при использовании комплексной психофармакотерапии. Терапия СИОЗС оказалась эффективнее, чем ТЦА, у больных старше 60 лет с поздним началом и короткой продолжительностью заболевания. СИОЗС также оказались более эффективными при лечении психотических депрессий, у больных с органическим поражением ЦНС, а также при назначении антидепрессанта впервые в жизни.

И все же по поводу различий в эффективности разных классов антидепрессантов существуют противоречивые выводы. Например, в метаанализе Anderson и соавт., обобщающем материалы 102 исследований, была выявлена более высокая эффективность ТЦА по сравнению с СИОЗС при тяжелых депрессиях у больных в позднем возрасте [50]. В исследовании R. Calati и соавт. [51] был проанализирован ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сфокусированных на оценке эффективности антидепрессантов всех классов у лиц пожилого возраста (60 лет и старше). Авторы обнаружили более низкую степень ответа на антидепрессанты всех классов у мужчин с большей средней продолжительностью текущего эпизода. Более высокая частота терапевтического ответа на анти-

депрессанты была обнаружена у депрессивных больных с более высокой исходной тяжестью депрессии и при первом эпизоде заболевания.

Другие авторы, напротив, приходят к выводу о том, что больные с большей тяжестью депрессии имеют худшие клинические исходы и прогноз, несмотря на большую интенсивность лечения [52].

По мнению ряда исследователей, распространенной проблемой при лечении поздней депрессии является резистентность к лечению [53, 54], которая обычно определяется как неадекватный ответ как минимум на два адекватных курса лечения антидепрессантами разных фармакологических групп с применением необходимого диапазона доз и продолжительности терапии [55]. По данным различных исследований, частота ответа на антидепрессивную терапию в популяции гериатрических больных варьирует от 25% до 60% [56, 57].

Испытание STAR*D показало, что у 60% пожилых пациентов с депрессией не отмечается достаточного терапевтического ответа на два курса адекватной терапии антидепрессантами (при оптимальной дозировке и продолжительности лечения), в то время как еще 30% не смогли ответить на четыре назначаемых курса антидепрессантов [58].

Важными факторами, влияющим на успешное проведение психофармакотерапии у больных пожилого и старческого возраста, являются уровень используемых доз препаратов и длительность терапии, т.е. достаточное количество препарата больной должен принимать в течение достаточного периода времени. Длительность терапии широко варьируется между лекарственными средствами и классами как по фармакодинамическим, так и по фармакокинетическим параметрам, а достаточное время для достижения терапевтического ответа у пожилых больных часто намного продолжительнее, чем у больных молодого и среднего возраста [7].

В некоторых исследованиях причиной отсутствия клинического ответа у пожилых больных считают недостаточный уровень используемых доз препаратов, что неправильно расценивается как резистентность к терапии. Рекомендацией для достижения терапевтического эффекта является применение более высоких доз, если препараты хорошо переносятся [26].

В ряде работ для достижения терапевтического ответа рекомендуется более длительное время проведения антидепрессивной терапии больным пожилого и старческого возраста. Так, в некоторых исследованиях [49, 59] проводился анализ возможностей и результатов применения методов повышения эффективности психофармакотерапии поздних депрессий в аспекте ее длительности. Было выявлено, что повышение доз антидепрессантов не влияло на результаты эффективности терапии поздних депрессий, а при проведении более длительной психофармакотерапии (12 недель) ее эффективность оказалась достоверно выше, чем при 8-недельной терапии.

Эти выводы согласуются и с результатами других исследований. В исследовании по изучению частоты

терапевтического ответа у пожилых пациентов с резистентностью к лечению (тех, у кого был хотя бы один курс адекватной антидепрессивной терапии) авторы отмечают, что группе, устойчивой к лечению, может потребоваться более длительный период терапии [60]. В частности, А.Д. Rush [61] рекомендует проводить антидепрессивную терапию не менее 6 недель. Если есть минимальное улучшение состояния больного, прием антидепрессанта либо следует продолжать в течение следующих 4 недель либо (при хорошей переносимости) его доза должна быть увеличена. По мнению автора, при использовании такой стратегии, большая часть пациентов будет давать положительный ответ на терапию.

В других исследованиях авторы, напротив, на основании анализа проведенных исследований полагают, что у пожилых больных лечение должно быть изменено, если через 3–4 недели была достигнута менее чем 30% редукция депрессивной симптоматики [62]. В одном из исследований по определению оптимальной продолжительности назначения антидепрессантов пожилым больным [63] была изучена вероятность ответа на лечение у 472 пожилых пациентов с тяжелой неспихотической депрессией, которые проходили лечение в течение 12 недель. Авторы приходят к выводу, что после 4 недель лечения можно достоверно выделить подгруппу пожилых больных с депрессией, которые с большей вероятностью выиграют от изменения терапии, чем от нескольких дополнительных недель лечения тем же препаратом.

Препаратами первой линии при лечении депрессий в пожилом и старческом возрасте в настоящее время считаются антидепрессанты современных поколений, среди которых наиболее часто назначаются препараты из группы СИОЗС (пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам) или СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин или милнаципран). Эти препараты обладают сравнимой с ТЦА антидепрессивной активностью и лучшей переносимостью (отсутствие холинолитического эффекта, влияния на гистаминовые и мускариновые рецепторы), но их действие развивается более медленно [64–66]. Хотя многие новые антидепрессанты более безопасны и не требуют длительной титрации дозы (по сравнению с ТЦА), у больных пожилого и старческого возраста необходимо соблюдать осторожность при назначении любого антидепрессанта. Рекомендуемые начальные и курсовые терапевтические дозы антидепрессантов в этой возрастной группе, особенно у больных с поликоморбидной соматической патологией, должны быть в два раза ниже, чем у больных молодого и среднего возраста [68, 69].

Другие стратегии, направленные на повышение эффективности антидепрессивной терапии состоят, во-первых, в применении комбинаций двух антидепрессантов и, во-вторых, в усилении действия антидепрессантов препаратами других классов (нейролептиков, тимостабилизаторов и др.).

При отсутствии терапевтического ответа на адекватный курс антидепрессивной монотерапии реко-

мендуется замена одного антидепрессанта на другой. Например, антидепрессанты из группы СИОЗС могут быть заменены на СИОЗСН, НаССА (миртазапин), ССА (тразодон), СИОЗН (миансерин) или на ИМАО-А (пирлиндол). Для СИОЗС доказана эффективность замены антидепрессантов и внутри группы [67–72].

Одним из новых препаратов, обладающих фармакодинамическим профилем, отличным от всех существующих на сегодняшний день антидепрессантов, является вортиоксетин. Препарат относится к так называемым мультимодальным антидепрессантам и модулирует нейротрансмиссию в нескольких нейромедиаторных системах, прежде всего в серотониновой, а также в норадреналиновой, дофаминовой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМКергической и глутаматергической. Он обладает прокогнитивным эффектом, что является особенно актуальным при лечении депрессий в позднем возрасте. По данным метаанализа 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности вортиоксетина по сравнению с плацебо у пациентов 55 лет и старше с тяжелой депрессией в рамках РДР была доказана хорошая переносимость и более высокая эффективность вортиоксетина по сравнению с плацебо [73].

В случае отсутствия терапевтического ответа после проведения по крайней мере двух полноценных курсов монотерапии некоторые авторы считают возможным использовать комбинированную терапию с одновременным назначением двух антидепрессантов или аугментации антидепрессивной терапии препаратами других классов [74, 75]. При сочетании двух антидепрессантов желателен их взаимодополняющий механизм действия с учетом возможных побочных эффектов (например, добавление к СИОЗС миртазапина) или комбинация СИОЗС с венлафаксином [76]. Однако важно помнить, что при назначении двух антидепрессантов увеличивается риск развития побочных эффектов и нежелательных лекарственных взаимодействий, что особенно опасно для больных позднего возраста.

Лечение сложных депрессий в пожилом и старческом возрасте часто требует проведения комплексной психофармакотерапии, возможность и допустимость которой подчеркивается в современных руководствах по геронтопсихофармакологии [68, 69].

В ряде работ по изучению психофармакотерапии поздних депрессий было отмечено усиление тимоаналептического эффекта антидепрессантов при сочетании с препаратами других групп, включая типичные и атипичные антипсихотики и нормотимики [77–82].

Наиболее эффективным методом потенцирования терапии тяжелых психотических и резистентных депрессий у пожилых больных многие авторы считают добавление к антидепрессантам атипичных антипсихотиков: оланзапина, кветиапина, рисперидона, арипипразола, зипрасидона [83–88]. Эти препараты усиливают серотонинергическое действие антидепрессантов посредством антагонизма к пресинаптичес-

ским 5-HT_{2A}-рецепторам и частичного агонизма к D₂/D₃-рецепторам.

Однако, использовать и атипичные антипсихотические препараты у пожилых больных следует с осторожностью и тщательным контролем состояния больных, чтобы свести к минимуму развитие побочных эффектов. По сравнению с типичными, атипичные антипсихотики реже ассоциируются с развитием экстрапирамидных побочных эффектов, но развитие лекарственно-индуцированного паркинсонизма возможно и при использовании этих препаратов [89, 90]. Кроме того, некоторые нейролептики второго поколения могут вызывать увеличение массы тела и метаболические нежелательные явления (НЯ), повышая риск развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний в данной уязвимой популяции больных [91, 92].

В настоящее время антидепрессанты не рекомендуют использовать для лечения депрессий при биполярном аффективном расстройстве (БАР), предпочтительно применение нормотимических препаратов и антиконвульсантов, так как считается, что антидепрессанты (особенно ТЦА) создают риск перехода от депрессивного эпизода к маниакальному и увеличивают частоту рецидивирования. Однако, как показывает клиническая практика, включение антидепрессанта в комплексную психофармакотерапию необходимо для эффективного лечения биполярных депрессий позднего возраста, учитывая характерное сочетание значительной тяжести депрессии с атипичной психопатологической структурой синдрома [93–96].

При депрессиях в рамках БАР в целом рекомендуется ограничивать назначение антидепрессантов минимальными сроками и уже на первом этапе терапии применять их в сочетании с препаратами нормотимического действия, позволяющими предотвратить инверсию фазы. Следует также избегать повторного применения тех антидепрессантов, при применении которых в предшествующих депрессивных эпизодах возникала инверсия фазы [97].

В настоящее время стабилизаторы настроения (соли лития) и антиконвульсанты (вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин, топирамат) применяются как в виде монотерапии, так и в сочетании с антидепрессантами.

Лучший эффект терапии депрессий у больных БАР наблюдается при применении антидепрессантов в комплексе с нормотимическими препаратами (карбамазепин, вальпроаты), в отличие от сочетаний с типичными и атипичными антипсихотиками [49]. Как отмечают авторы, сочетание антидепрессантов с антиконвульсантами чаще других схем комплексной терапии применялось при лечении депрессивных фаз в рамках биполярного аффективного расстройства, средняя эффективность лечения которых превышала таковую при поздних депрессиях другой этиологии.

Применение солей лития повышает серотонинергическую нейротрансмиссию и оказывает влияние

на гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему, что приводит к увеличению продукции кортизола и адренкортикотропного гормона. Эффективность аугментации литием отмечена при применении широкого спектра антидепрессантов, включая ТЦА и СИОЗС. Однако длительное использование в старости солей лития может приводить к побочным эффектам. При их назначении необходим постоянный мониторинг уровня лития в сыворотке крови, показателей креатинина, электролитов. Установлено, что 10-летнее применение солей лития вызывает у 10–20% гериатрических больных морфологические изменения почек с явлениями почечной недостаточности, а также тремор, атаксию, гипотиреоз [98]. Тем не менее 25–50% снижение дозировок солей лития по сравнению со средним возрастом с рекомендуемым контролем за поддержанием его концентрации в сыворотке крови в пределах 0,4–0,7 ммоль/л позволяет достаточно эффективно и безопасно использовать соли лития в старости.

Антиконвульсанты признаются эффективными средствами терапии депрессий в рамках БАР, из них наиболее близкими по эффективности к солям лития являются вальпроаты (конвулекс, депакин). Вальпроаты, ингибируя ГАМК-трансферазу, повышают содержание ГАМК в ЦНС и снижают возбудимость моторных зон головного мозга [94]. Наиболее частыми побочными действиями вальпроатов в пожилом возрасте являются сонливость, тремор и нарушения походки, редко — тромбоцитопения, панкреатит, фатальная гепатотоксичность. В связи с этим вальпроаты не следует назначать больным с заболеваниями печени в анамнезе. В старости начальные дозы вальпроатов составляют 125–250 мг/сут с постепенным повышением их до максимальных в пределах 500–1000 мг/сут. Ламотриджин также признан эффективным в лечении и профилактике биполярных расстройств в старости, особенно при БАР типа II [99]. Ламотриджин снижает возбудимость нейронов за счет блокирования натриевых каналов клеточных мембран и ингибирования высвобождения глутамата. Он имеет мало побочных действий (кожная эритема) и хорошо переносится в позднем возрасте. Рекомендуемые дозы ламотриджина в старости составляют 100–200 мг/сут. Широко используемый ранее антиконвульсант карбамазепин, сходный с ламотриджином по механизму действия, в настоящее время не рекомендуется для лечения депрессий в позднем возрасте как стабилизатор настроения [98]. Индуцируя Р450 энзимы печени, карбамазепин значительно повышает риск лекарственного взаимодействия и снижает эффективность сопутствующей терапии, в том числе атипичных антипсихотиков и антидепрессантов.

В настоящее время поиск и разработка методов повышения эффективности терапии и уменьшения частоты и тяжести побочных эффектов у депрессивных больных пожилого и старческого возраста остается актуальным.

Одним из разработанных в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ методов аугментации анти-

депрессивной терапии у больных позднего возраста является комбинация антидепрессантов с препаратами, повышающими толерантность головного мозга к неблагоприятным факторам. К таким средствам относятся нейротропекторы, антиоксиданты, вазоактивные средства и т.п. Эти средства препятствуют развитию дисфункции синаптических и нейрональных структур у пожилых пациентов с депрессией. Применение препаратов с нейротропективными и нейротрофическими свойствами приводит к опосредованному устранению нейромедиаторного дефицита путем регуляции внутринейронального белкового синтеза с помощью нейротрофических факторов.

В отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ была проведена серия исследований, посвященных сравнительному изучению эффективности и безопасности антидепрессивной монотерапии с применением антидепрессантов новых поколений, имеющих разные механизмы действия (флувоксамин, венлафаксин или агомелатин) и комплексной терапии, проводившейся теми же антидепрессантами, но в сочетании с препаратами нейротропективного или нейротрофического действия (церебролизин, актовегин, ацетил-L-карнитин (карнитетин), цитиколин, этилметилгидроксипиридина сукцинат). [100–105]. В цитируемых исследованиях показано, что включение нейротропективных препаратов в схему антидепрессивной терапии у больных пожилого возраста позволяет добиться более быстрого и выраженного терапевтического ответа с лучшим качеством выхода из депрессии. Как отмечалось выше, замедленный терапевтический ответ и высокая частота неполных ремиссий являются важнейшими проблемами терапии депрессий в старости. Кроме того, применение комплексной терапии позволяет достигнуть более быстрого и выраженного улучшения когнитивного функционирования по сравнению с антидепрессивной монотерапией. Полученные результаты свидетельствуют о значимых преимуществах аугментированной антидепрессивной терапии (с включением в схему терапии нейротропективных препаратов). Показано, что результаты такой терапии имеют особое практическое значение для сокращения сроков госпитализации, предотвращения раннего рецидивирования, улучшения качества жизни пожилых больных с депрессией.

К нелекарственным методам терапии поздних депрессий относится ЭСТ. Хотя ЭСТ считается одним из наиболее эффективных и безопасных методов терапии аффективных расстройств, перед проведением ЭСТ необходимо тщательное обследование больных. Противопоказаниями к проведению ЭСТ являются декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, недавно перенесенный инсульт и инфаркт миокарда, тяжелая бронхолегочная патология, повышенное внутричерепное давление и др. ЭСТ является методом выбора при депрессиях с высоким суицидальным риском, с отказом пациента от еды, при тяжелых ажитированных, меланхолических, бредовых и резистентных депрессиях [106]. Кроме того, ЭСТ используется и при

депрессиях с лекарственной непереносимостью из-за сопутствующих соматоневрологических заболеваний или при наличии хронических лекарственных осложнений (например, поздних дискинезий). К наиболее частым побочным явлениям ЭСТ-терапии относятся антероградная и ретроградная амнезия, транзиторные нарушения когнитивных функций, эпизоды спутанности сознания. Для минимизации возможного кратковременного ухудшения когнитивной деятельности больным пожилого и старческого возраста целесообразно проведение нейрометаболической или нейротропективной терапии.

Таким образом, в современной литературе, посвященной терапии депрессий позднего возраста, существуют довольно разнородные или даже противоречивые рекомендации по поводу выбора различных препаратов, рекомендуемых дозировок, длительности проведения терапии и времени замены препаратов в случае их неэффективности, а также в оценке эффективности различных классов антидепрессантов.

Поиск методов повышения эффективности терапии поздних депрессий, разработка индивидуального терапевтического подхода к каждому пациенту, выделение предикторов терапевтического ответа и подбор на этом основании индивидуальных терапевтических стратегий лечения в настоящее время являются весьма актуальными и требуют дальнейших исследований.

Мировая тенденция перехода к персонифицированной терапии психических болезней требует идентификации у больных предикторов терапевтического ответа [107]. Уже накоплены значительные данные по потенциальным предикторам терапевтического ответа на антидепрессанты у больных молодого и среднего возраста с использованием клинических, нейробиологических, нейрокогнитивных и генетических параметров. К наиболее многообещающим из них в настоящее время относятся фармакогеномные различия и биологические маркеры воспаления [108, 109].

Поиск предикторов терапевтического ответа особенно важен в позднем возрасте, поскольку подбор адекватной антидепрессивной терапии связан не только с эффективностью, но и безопасностью лечения пожилых пациентов. На сегодняшний день наши знания в области разработки проблемы предикции терапевтического ответа в этой группе пациентов остаются весьма ограниченными и требуют дальнейшего изучения [110].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гаврилова СИ, Калын ЯБ. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование). *Вестник РАМН*. 2002;9:15–20. Gavrilova SI, Kalyin JaB. Social'no-sredovye faktory i sostojanie psihicheskogo zdorov'ja pozhilogo nasele-nija (kliniko-jepidemiologicheskoe issledovanie). *Vestnik RAMN*. 2002;9:15–20.

2. Kessler R, Bromet, E. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Ann. Rev. Public. Health.* 2013;34(1):119–138. DOI.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409
3. Hybels CF, Blazer DG. Epidemiology of late-life mental disorders. *Clinics in geriatric medicine.* 2003;19(4):96–663.
4. Kleisiaris C, Maniou M, Papathanasiou I., Sfiniadaki A, Collaku E, Koutsoumpa C, Sarafis P. The prevalence of depressive symptoms in an elderly population and their relation to life situations in home care. *Health Science Journal.* 2013;7(4):417–423.
5. Baldwin R, Wild R. Management of depression in later life. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2004;10:131–139. DOI.org/10.1192/apt.10.2.1316
6. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: A review. *JAMA.* 2017;20:2114–2122. <https://DOI.org/10.1001/jama.2017.57062>
7. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Translational Psychiatry.* 2019;9:188. <https://DOI.org/10.1038/s41398-019-0514-6>
8. Allan CL, Ebmeier KP. Review of treatment for late-life depression. *Access Advances in Psychiatric Treatment.* 2013;19:302–309. DOI:<https://DOI.org/10.1192/apt.bp.112.010835>
9. Lotrich FE, Pollock BG. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. *J. Clin. Pharmacol.* 2005;45(10):1106–1022. PubMed:16172176
10. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J. Affective Disorders.* 2002;69:47–52.
11. Meyers BS. Treatment and course of Geriatric Depression. *Am. J. Geriatric Psychiatry.* 2002;10:497–502.
12. Bondy B. Pathophysiology of depression. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2002;4(1):7–20.
13. Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. Clinical manual of geriatric psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. (Washington, DC London, England) 2007;17–55.
14. de Leon J, Susce MT, Pan RM et al. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *Clin. Psychiatry.* 2005;66:15–27.
15. Blazer DG. The association between successful treatment of depression and physical functioning in older people seeking primary care. *J. Am. Geriatrics Society.* 2005;53(3):4–543.
16. Kohn R, Epstein-Lubow G. Course and outcomes of depression in the elderly. *Curr. Psychiatry Rep.* 2006;8(1):34–40.
17. Alexopoulos GS. Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression. *Am. J. Geriatric Psychiatry.* 2002;10(6):687–695. DOI.org/10.1176/appi.ajgp.10.6.687
18. Claire E. Sexton, Marisa Le Masurier, Charlotte L, Allan et al. Magnetic resonance imaging in late-life depression: vascular and glucocorticoid cascade hypotheses. *Br. J. Psychiatry.* 2012;201(1):46–51. DOI: 10.1192/bjp.111.105361
19. Heiden A, Kettenbach J, Fischer P et al. White matter hyperintensities and chronicity of depression. *J. Psychiatr. Res.* 2005;39(3):285–293.
20. Reppermund S, Zhuang L, Slavin M.J, Trollor JN, Brodaty H, Sachdev P. 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.org/10.1192/bjp.bp.113.142109
21. 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.org/10.1192/bjp.bp.111.105361
22. Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco A, Imbimbo B, Santamato A, Vendemiale G, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Solfrizzi V. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2010;18(2):98–116. DOI.org /10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
23. 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: 10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
24. Круглов ЛС, Мешандин ИА. Позднеевозрастная депрессия у больных с церебрально-сосудистыми нарушениями; особенности клинической картины и терапевтической динамики. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2011;1:22–25.
Kruglov LS, Meshchanin IA. late-Age depression in patients with cerebral vascular disorders; features of the clinical picture and therapeutic dynamics. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2011;(1):22–25. (In Russ.).
25. Круглов ЛС, Мешандин ИА. Оптимизация терапии пожилых больных с коморбидностью депрессии и психоорганических нарушений сосудистого генеза. *Психиатрия и психофармакотерапия (Журнал имени П.Б. Ганнушкина).* 2012;14(2):50–55.
Kruglov LS, Meshchanin IA. Optimization of therapy of elderly patients with comorbidity of depression and psychoorganic disorders of vascular Genesis. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B. Gannushkin Journal).* 2012;14(2):50–55. (In Russ.).
26. Baldwin RC, Chiu E, Graham N, Katona C. Guidelines on Depression in Older People: Practicing the Evidence. Taylor & Francis. 2002:120.
27. Костюкова ЕГ Мосолов СН. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов. *Современная терапия психических расстройств.* 2013;3:2–10.
Kostyukova EG, Mosolov SN. Differentiated approach to the use of antidepressants *Contemporary therapy of mental disorders.* 2013;3:2–10. (In Russ.).

28. Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *Clin. Psychiatry*. 2011;72(12):1660–8. DOI: 10.4088/JCP.10r06531
29. Незнанов НГ, Захарченко ДВ, Залуцкая НМ. Клинико-динамическая характеристика рекуррентных депрессивных расстройств в позднем возрасте (к проблеме психосоматических соотношений). *Психические расстройства в общей медицине*. 2013;01:4–9.
Neznanov NG, Zaharchenko DV, Zaluckaya NM. Clinical and dynamic characteristics of recurrent depressive disorders in late life (to the problem of psychosomatic relationships). *Psichicheskie rasstrojstva v obshchej medicine*. 2013;01:4–9. (In Russ).
30. Mulsant BH, Houck PR, Gildengers AG, Andreescu C, Dew MA., Pollock BG., Miller MD, Stack JA, Mazumdar S, Reynolds CF. What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? *J. Clin. Psychopharmacol*. 2006;26(2):113–20. [PubMed: 16633138].
31. Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, Houck PR. Maintenance treatment of major depression in old age. *N. Engl. J. Med*. 2006;354(11):1130–1138.
32. 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: 10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
33. Mueller TI, Kohn R, Leventhal N, Leon AC, Solomon D, Coryell W, Endicott J, Alexopoulos GS, Keller MB. The course of depression in elderly patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2004;12(1):22–9.
34. Azar AR, Chopra MP, Cho LY, Coakley E, Rudolph JL. Remission in major depression: results from a geriatric primary care population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2011;26:48–55. DOI: 10.1002/gps.2485
35. Avari JN, Yuen GS, Mala BA, Mahgoub N, Kalayam B, Alexopoulos GS. Assessment and Management of Late-Life Depression. *Psychiatric Annals*. 2014;44(3):131–137. <https://DOI.org/10.3928/00485713-20140306-04>
36. 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(9):1588–1601.
37. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and Depression: Current Status and Future Directions. *Ann. Rev. Clin. Psychol*. 2010;6:285–312.
38. Kessing LV. Course and cognitive outcome in major affective disorders. *Danish Med. J*. 2015;62(11):51–60.
39. Hybels CF, Blazer DG, Steffens DC. Predictors of partial remission in older patients treated for major depression: the role of comorbid dysthymia. *Am. J. Geriatric Psychiatry*. 2005;13 (8):713-21.
40. Baldwin RC, Gallagley A, Gourlay M, Jackson A, Burns A. Prognosis of late life depression: a three-year cohort study of outcome and potential predictors. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2006;21(1):57–63. DOI.org/10.1002/gps.1424
41. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Outcome of late-life depression after 3 years of sequential treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009;119:274–281.
42. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA*. 2003;289(23):3152–3160.
43. Glover JA, Srinivasan S. Assessment and Treatment of Late-Life Depression. *J. Clin. Outcomes Management*. 2017;24(3):135–144.
44. Мосолов СН. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012;112(11):29–40.
Mosolov SN. Modern biological hypotheses of recurrent depression (review). *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11):29–40. (In Russ.).
45. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J. Affect. Disord*. 2012;141:103–115. DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.036
46. Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2001(2):CD000561.
47. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2008;16(7):558–567. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181693288
48. Mottram PG, Wilson K, Strobl JJ. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(1):CD003491. DOI.org/10.1002/14651858.CD003491.pub2
49. Иванец НН, Кинкулькина МА., Авдеева ТИ., Тихонова ЮГ, Лукьянова АВ. Повышение эффективности психофармакотерапии поздних депрессий: комбинация и замена антидепрессантов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;5:43–51. DOI: 10.17116/jnevro20161165143-51
Ivanets NN., Kinkulkina MA, Avdeeva TI, Tikhonova YuG, Lukyanova AV. Improving the effectiveness of psychopharmacotherapy of late depressions: combination and replacement of antidepressants. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;5:43–51. (In Russ.). DOI:10.17116/jnevro20161165143-51
50. Anderson IM, Nutt DJ. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*. 2000;14:3–20.
51. Calati R, Signorelli S, Balestri, M, Marsano A, De Ronchi D, Aguglia E, Serretti A. Antidepressants in el-

- derly: metaregression of double-blind, randomized clinical trials. *J. Affect. Disord.* 2013;147:1–8. DOI 10.1016/j.jad.2012.11.053
52. Katon W, Unuetzer J, Russo J. Major depression: the importance of clinical characteristics and treatment response to prognosis. *Depression and Anxiety.* 2010;27:19–26.
 53. Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single-versus dual-action antidepressants. *Clin. Ther.* 2009;31(5):945–961.
 54. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2008;16:558–567.
 55. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry.* 2003;53:649–659.
 56. Pimontel M, Rindskopf D, Rutherford B, Brown P, Roose S, Sneed J. A Meta-Analysis of Executive Dysfunction and Antidepressant Treatment Response in Late-Life Depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016;24(1):31–41. DOI: 10.1016/j.jagp.2015.05.010
 57. White E, Basinski J, Farhi P, Dew M, Begley A, Mulsant B, Reynolds C. Geriatric Depression Treatment in Nonresponders to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *J. Clin. Psychiatry.* 2004;65:1634–1641.
 58. Rush JA, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR* D report. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163(11):1905–1917. DOI.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905
 59. Иванец НН, Кинкулькина МА, Авдеева ТИ, Тихонова ЮГ, Лукьянова АВ. Эффективность психофармакотерапии поздних депрессий: оптимизация длительности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2016;116:4:16–27. Ivanets NN, Kinkulkin MA, Avdeeva TI, Tikhonova YuG, Lukyanova AV. Effectiveness of psychopharmacotherapy of late depressions: optimization of therapy duration. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116:4:16–27. (In Russ.).
 60. Tew JD, Mulsant BH, Houck PR, Lenze EJ, Whyte EM, Miller MD. Impact of prior treatment exposure on response to antidepressant treatment in late life. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006;14(11):957–965.
 61. Rush AJ. Targeting treatments for depression: what can our patients tell us? *Epidemiology and Psychiatric Sciences.* 2017;26:37–39. DOI.org/10.1017/S2045796016000160
 62. Kok RM, Baarsen C, Nolen WA, Heeren TJ, 2009b. Early response as predictor of final remission in elderly depressed patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2009;24:1299–1303. DOI: 10.1002/gps.2261
 63. Mulsant BH, Houck PR, Gildengers AG, Andreescu C, Dew MA, Pollock BG, Miller MD, Stack JA, Mazumdar S, Reynolds CF. What is the Optimal Duration of a Short-term Antidepressant Trial When Treating Geriatric Depression? *J. Clin. Psychopharmacology.* 2006;26(2):113–120. DOI: 10.1097/01.jcp.0000204471.07214.94
 64. Allan CL, Ebmeier KP. Review of treatment for late-life depression. *Access Advances in Psychiatric Treatment.* 2013;19:302–309. DOI.org/10.1192/apt.bp.112.010835
 65. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:746–58. DOI.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5
 66. Pruckner N, Holthoff-Detto V. Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression — a review and clinical approach. *Eur. J. Clin. Pharmacology.* 2017;73:661–667. https://DOI.org/10.1007/s00228-017-2219-1
 67. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: МИА.1995:565. Mosolov SN. Clinical use of modern antidepressants. Saint Petersburg: MIA. 1995:565. (In Russ.).
 68. Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. Clinical manual of geriatric psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. (Washington, DC London, England). 2007:821.
 69. Copeland JR, Abou-Saleh M, Blazer D. Principles and Practice of Geriatric Psychiatry. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. 2002:762.
 70. Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs.* 2011;71(1):43–64. DOI: 10.2165/11587620-000000000-00000
 71. Lenze EJ, Sheffrin M, Driscoll HC, Mulsant BH, Pollock BG, Dew MA, Lotrich F, Devlin B, Bies R, Reynolds CF. Incomplete response in late-life depression: getting to remission. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2008;10(4):419–430.
 72. Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. *Drugs Aging.* 2001;18(5):355–368. DOI:10.2165/00002512-200118050-00006
 73. Nomikos G, Tomori D, Zhong W, Affinito J, Palo W. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. *CNS Spectrums.* 2017;22:348–362. DOI: 10.1017/S1092852916000626
 74. Allan CL, Ebmeier KP. Review of treatment for late-life depression. *Access Advances in Psychiatric Treatment.* 2013;19(4):302–309. DOI:https://DOI.org/10.1192/apt.bp.112.010835
 75. Dodd S, Horgan D, Malhi GS., Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antide-

- pressant combination therapy. *J. Affective Disorders*. 2005;89:1–11. <https://DOI.org/10.1016/j.jad.2005.08.012>
76. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry*. 2007;164:739–752. <https://DOI.org/10.1176/ajp.2007.164.5.739>
 77. Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N. Engl. J. Med*. 2006;354:1130–1138. DOI: 10.1056/nejmoa052619
 78. Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J. Clin. Psychiatry*. 2011;72(12):1660–1668. DOI: 10.4088/jcp.10r06531
 79. Краснов ВН. Расстройства аффективного спектра. М., Практическая медицина. 2011:431. Krasnov VH. Affective spectrum Disorders. Moscow: Practical medicine. 2011:431. (In Russ.).
 80. Martín-López LM, Rojo JE, Gibert K, Martín JC, Sperry L, Duño L, Bulbena A, Vallejo J. The strategy of combining antidepressants in the treatment of major depression: clinical experience in spanish outpatients. *Depress Res Treat*. 2011;140194. DOI: 10.1155/2011/140194.
 81. Мазо ГЭ, Шманева ТМ, Крижановский АС. Применение комбинированной терапии антидепрессантами для лечения депрессии: взгляд на проблему. *Обзор психиатрии и мед психологии имени В.М. Бехтерева*. 2010;4:15–19. Mazo GE., Staneva TM, Krizhanovsky AS. The use of combination therapy with antidepressants for treatment of depression: a look at the problem. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2010;4:15–19. (In Russ.).
 82. Steffens D, McQuoid D, Krishnan K. The Duke somatic treatment algorithm for geriatric depression [STAGED] approach. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36:58–68.
 83. Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*. 2011;71(1):43–64.
 84. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Adson D, Taylor L, Hazel J, Marcus RN. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr*. 2009;14(4):197–206.
 85. Dunner D, Amsterdam JD, Shelton RC et al. Adjunctive ziprasidone for resistant depression: 8-week pilot study. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2005;15(3):444. DOI:10.1016/s0924-977x(05)80910-1
 86. Nelson JC, Papakostas G. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am. J. Psychiatry*. 2009;166:980–991. DOI:10.1176/appi.ajp.2009.09030312
 87. Rutherford B, Sneed J, Miyazaki M, Eisenstadt R, Devanand D, Sackeim H, Roose S. An open trial of aripiprazole augmentation for SSRI non-remitters with late-life depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2007;22(10):986–991. DOI: 10.1002/gps.1775
 88. Steffens DC, Nelson JC, Eudicone JM, Andersson C, Yang H, Tran QV. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder in older adult patients: A pooled subpopulation analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2011;26(6):564–72. DOI: 10.1002/gps.2564
 89. Amodeo K, Schneider RB, Hegeman I. Call to Caution with the Use of Atypical Antipsychotics for Treatment of Depression in Older Adults. *Geriatrics*. 2016;1(4):33. <https://DOI.org/10.3390/geriatrics1040033>
 90. Coplan J, Grugger JJ, Tasleem H. Tardive dyskinesia from atypical antipsychotic agents in patients with mood disorders in a clinical setting. *J. Affect. Disord*. 2013;50, 868–871. DOI: 10.1016/j.jad.2013.04.053
 91. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can. J. Psychiatry*. 2006;51:480–491. DOI: 10.1177/070674370605100803
 92. Sacchetti E, Trifiro G, Caputi A, Turrina C, Spina C, Cricelli C, Brignoli O, Sessa E, Mazzaglia G. Risk of stroke with typical and atypical anti-psychotics: a retrospective cohort study including unexposed subjects. *Journal of Psychopharmacology*. 2008;22(1):39–46. DOI: 10.1177/0269881107080792
 93. Nierenberg AA. Lessons from STEP-BD for the treatment of bipolar depression. *Depress Anxiety*. 2009;26(2):106–199.
 94. Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am. J. Geriatr. Pharmacother*. 2006;4(4):347–364. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2006.12.007
 95. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J. Biol. Psychiatry*. 2010;11(2):81–109. DOI: 10.3109/15622970903555881
 96. Иванец НН, Кинкулькина МА, Авдеева ТИ. Кластерный анализ симптомов депрессии у больных пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012;112:7:10–19. Ivanets NN, Kinkulkina MA, Avdeeva, TI, Cluster analysis of symptoms of depression in elderly patients. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112:7:10–19. (In Russ).
 97. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Ушкалова АВ. Клиника и терапия биполярной депрессии. М.: АМА-ПРЕСС. 2009:48. Mosolov SN, Kostyukova EG, Ushkalova AV. Clinic and therapy of bipolar depression. Moscow: AMA-PRESS. 2009:48. (In Russ.).

98. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacology*. 2009;23:346–388. [http://dx.Doi.org/10.1177/0269881109102919](http://dx.doi.org/10.1177/0269881109102919)
99. Sajatovic M, Blow FC. Bipolar disorder in later life. Baltimore, MD. The Johns Hopkins University Press. 2007:257.
100. 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*. 2014;2(6):20–29. Kalyn YB, Safarova TP, Sheshenin VS, Gavrilova SI. Comparative effectiveness and safety of antidepressant mono- and multi-modal therapy in elderly patients with depression (experience of clinical use in a gerontopsychiatric hospital). *Zhurnal neurologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;2 (6):20–29. (In Russ.).
101. Гаврилова СИ, Калын ЯБ, Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Шешенин ВС, Корнилов ВВ, Шипилова ЕС. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;2(6):46–54. Gavrilova SI, Kalyn YB, Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS, Kornilov VV, Shipilova ES. Optimization of antidepressant therapy in a gerontopsychiatric hospital. *Zhurnal neurologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;2(6):46–54. (In Russ.).
102. Калын ЯБ, Гаврилова СИ, Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Шешенин ВС. Новые возможности оптимизации терапии депрессий в геронтопсихиатрической практике. *Фарматека*. 2016;4(16):46–54. Kalyn YB, Gavrilova SI, Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS. New opportunities to optimize the treatment of depression in gerontopsychiatric practice. *Pharmateca*. 2016;4(16):46–54. (In Russ.).
103. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Шешенин ВС, Корнилов ВВ, Шипилова ЕС. Новые пути оптимизации антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных в условиях геронтопсихиатрического стационара. *Психиатрия*. 2017;3:5–13. Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS, Kornilov VV, Shipilova ES. New ways to optimize antidepressant therapy of elderly depressive patients in a gerontopsychiatric hospital. *Psychiatry*. 2017;3:5–13. (In Russ.).
104. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Шешенин ВС, Гаврилова СИ. Методы аугментации антидепрессивной терапии (на модели комплексной терапии с включением Актовегина) у пожилых больных геронтопсихиатрического стационара. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;6(2):55–63. DOI.org/10.17116/nevro201811806255 Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS, Gavrilova SI. Methods of augmentation of antidepressant therapy (on the model of complex therapy with the inclusion of Actovegin) in elderly patients of a gerontopsychiatric hospital. *Zhurnal neurologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;6(2):55–63. (In Russ.). DOI.org/10.17116/nevro201811806255
105. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Гаврилова СИ. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;1:21–28. DOI: 10.21265/PSYPH.2019.21.31.003 Safarova TP, Yakovleva OB, Gavrilova SI. Optimization of depression therapy in elderly patients under psychiatric conditions. *Contemporary therapy of mental disorders*. 2019;1:21–28. (In Russ.). DOI: 10.21265/PSYPH.2019.21.31.003
106. Мазо ГЭ, Незнанов НГ. Терапевтически резистентные депрессии Санкт-Петербурга. 2012:448. Maso GE, Neznanov NG. Therapeutically resistant depressions Saint Petersburg. 2012:448. (In Russ.).
107. Fernandes BS, Williams LM, Steiner J, Leboyer M, Carvalho AF, Berk M. The new field of “precision psychiatry”. *BMC Med*. 2017;15(1):80. DOI: 10.1186/s12916-017-0849-x
108. Voegeli G, Cle´ry-Melin ML, Ramoz N, Gorwood P. Progress in elucidating biomarkers of antidepressant pharmacological treatment response: a systematic review and meta-analysis of the last 15 years. *Drugs*. 2017;77(18):1967–1986. DOI: 10.1007/s40265-017-0819-9
109. Uher R, Tansey KE, Dew T, Maier W, Mors O, Hauser J, Dernovsek MZ, Henigsberg N, Souery D, Farmer A, McGuffin P. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am. J. Psychiatry*. 2014;171(12):1278–1286. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14010094
110. Masse-Sibille C, Djamila B, Julie G, Emmanuel H, Pierre V and Gilles Ch. Predictors of Response and Remission to Antidepressants in Geriatric Depression: A Systematic Review. *J. Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2018;31(6):283–302. DOI: 10.1177/0891988718807099

Сведения об авторе

Сафарова Татьяна Петровна, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-3509-1622
E-mail: saftatiana@mail.ru

Information about the authors

Tatiana P. Safarova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), the Geriatric Psychiatry Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-3509-1622
E-mail: saftatiana@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Сафарова Татьяна Петровна/Tatiana P. Safarova
E-mail: saftatiana@mail.ru

Дата поступления 20.05.2020 Received 20.05.2020	Дата рецензии 15.06.2020 Revised 15.06.2020	Дата принятия 23.06.2020 Accepted for publication 23.06.2020
--	--	---