**Эффективность курсовой и профилактической терапии поздних депрессий**

**В**ажной клинической особенностью депрессивных расстройств в позднем возрасте является их тенденция к затяжному течению с длительным сохранениемсимптомов (хронификация депрессий) или, в случае рекуррентного течения, с учащением приступов и наличием резидуальной симптоматики в ремиссиях. Согласноэпидемиологическим данным, частота исходов с сохранением резидуальных расстройств при поздних депрессиях варьирует от 45 до 65%, а вероятностьрецидивов в течение первых двух лет после развития приступов в старческом возрасте составляет 60 – 70%. Поэтому эффективная терапия поздних депрессийпредполагает не только купирование депрессивного эпизода, но и профилактику ранних рецидивов и повторных приступов. С другой стороны, среди факторов,способствующих формированию затяжного течения в позднем возрасте, немаловажное значение имеют особенности реагирования больных на психотропные препараты.Возможности интенсивного терапевтического воздействия на депрессивные расстройства с помощью значительного повышения доз, назначения антидепрессантов(АДП) в комбинации друг с другом и другими психотропными препаратами, применения различных модификаций метода “обрыва терапии” в старости существенно ограниченыособенностями фармакокинетики препаратов и повышенной чувствительностью пожилых больных к их побочным эффектам. Предпочтительность монотерапии депрессивныхсостояний в старости не вызывает сомнений, однако чтобы повысить ее эффективность, крайне важен тщательный подбор АДП с учетом особенностей ихклинического действия в этом возрастном периоде.
**Эффективность и особенности клинического действиятрициклических и атипичных АДП при лечении поздних депрессий**
В настоящее время распространено мнение об одинаковойэффективности различных АДП при лечении поздних депрессий. Отсюда вытекает, что при выборе АДП решающее значение имеет профиль побочных реакций. Однако этотвзгляд основан на крайне обобщенной оценке результатов клинических испытаний: как правило, авторы подчеркивают отсутствие различий между сравниваемыми АДП вконце исследования, обычно на 5 – 8-й неделе терапии. Между тем результаты метаанализа с помощью компьютерной обработки базы, обобщающей данные большогоколичества испытаний антидепрессантов, выявили существенные различия их эффективности. Другой характеристикой клинического действия АДП являетсябыстрота развития терапевтического эффекта. В испытаниях АДП уменьшение тяжести депрессии регистрируется, как правило, уже на 1 – 2-й неделе лечения, хотяотчетливое клиническое улучшение достигается не ранее 3 – 4-й недели. Считается, что ни один из известных АДП не имеет окончательно доказанныхпреимуществ перед другими в отношении быстроты появления эффекта. Однако и этот взгляд не является бесспорным. В отдельных сравнительных исследованиях выявленызначимые различия степени редукции депрессии в целом или отдельных ее компонентов на начальных этапах терапии разными АДП. Важным при назначении АДПбольным старческого возраста является вопрос о взаимосвязи их эффективности с клинико-психопатологическими особенностями депрессий. В этом возрастном периодедепрессии отличаются синдромальной незавершенностью клинической картины и полиморфизмом симптоматики с наличием тревожных астенических, соматизированных,ипохондрических и других симптомов, личностно-реактивных проявлений, сопутствующих психоорганических расстройств, что значительно затрудняет как ихдиагностику, так и выбор лечения.
Чтобы уточнить особенности терапевтического эффекта АДП сразличным механизмом действия при лечении поздних депрессивных состояний и выявить симптомы депрессии, которые могут рассматриваться в качествепредикторов их эффективности, был проведен анализ результатов клинических испытаний четырех АДП: трициклического АДП амитриптилина, который до сих порявляется одним из наиболее часто назначаемых при поздних депрессиях препаратом; избирательного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина (прозак);тианептина (коаксил), основной механизм действия которого связывают с усилением обратного захвата серотонина; миансерина (леривон), действующегопреимущественно на норадренергическую систему.
В исследование включали больных старше 50 лет с картинойдепрессии, соответствующей критериям большого депрессивного эпизода по DSM-IV и тяжестью состояния не менее 17 баллов по шкале депрессии Гамильтона. Больныхобследовали в день, предшествующий началу лечения, и на 7, 14 и 28-й день, а при лечении флуоксетином также на 42-й день с помощью шкалы Гамильтона дляоценки депрессий и шкалы побочных эффектов. АДП назначали после периода отмены (7 дней ). Дозу амитриптилина, тианептина и миансерина подбирали индивидуально.Флуоксетин назначали в фиксированной дозе 20 мг/сут. В период испытания больные могли продолжать прием снотворных и соматических препаратов. Обследован 101больной, из них 49 получали амитриптилин, 23 – флуоксетин, 15 – тианептин и 14 – миансерин. Возраст больных составлял от 51 года до 83 лет (в среднем 65 лет),длительность болезни – от 1 года до 40 лет (в среднем 10 лет). Преобладали больные с рекуррентными депрессиями, в половине случаев прослеживаласьтенденция к затяжному течению фаз.
При использовании одного из наиболее распространенныхпоказателей эффективности (степень улучшения, т.е. уменьшение суммы баллов в процессе терапии, выраженное в процентах к первоначальной оценке) не выявленоразличий между амитриптилином, тианептином и миансерином. Эффективность флуоксетина была достоверно ниже на 7, 14 и 28-й день терапии, и лишь к 42-мудню значительно повышалась. Эти данные указывают на более медленное развитие терапевтического эффекта флуоксетина.
Сравнительно-возрастной анализ эффективности АДП в трех возрастных группах (инволюционный период – 50 – 59 лет, предстарческий – 60 –69 лет и старческий – 70 – 79 лет) показал, что по мере увеличения возраста больных терапевтический эффект амитриптилина, тианептина и особенно флуоксетинаразвивается медленнее. В начале терапии амитриптилином (7-й день) улучшение в группе больных старческого возраста было достоверно ниже по сравнению стаковыми в более молодых возрастных группах. Аналогичная тенденция наблюдалась при лечении тианептином. При лечении флуоксетином эта тенденция прослеживаласьвплоть до 28-го дня, и различия между возрастными группами исчезали лишь в конце терапии. Анализ данных литературы подтверждает этот результат. Так,количество респондеров к 42-му дню терапии флуоксетином при депрессиях позднего возраста варьировало, по данным разных авторов, от 25 до 46%, а при депрессияхсреднего возраста – от 63 до 72%. Вместе с тем к 56-му дню терапии флуоксетином эти различия исчезали, и отчетливый терапевтический эффект препарата в обеихвозрастных группах наблюдался в среднем у 65 – 70% больных. При лечении тианептином пожилых больных степень редукции депрессивной симптоматики на 28-йдень терапии варьировала от 30 до 50%, а у больных среднего возраста – от 50 до 75%. Исключением среди изученных АДП являлся миансерин. Его эффективность нетолько не снижалась, но даже несколько повышалась по мере увеличения возраста больных. В исследованиях миансерина, проведенных другими авторами, степеньредукции депрессии в среднем и позднем возрасте существенно не различалась, составляя в среднем около 50 – 60%. В предшествующем исследовании эффективностимапротилина (лудиомил), действующего преимущественно на обратный захват норадреналина, также не выявлено взаимосвязи между эффективностью терапии ивозрастом больных.
Несколько факторов могут определять более медленное развитие терапевтического эффекта АДП в старости. Это, во-первых, изменениефармакокинетики АДП. В результате замедления процессов метаболизма и выведения препаратов увеличивается период их полужизни, косвенно связанный, по даннымнекоторых авторов, со скоростью развития эффекта. Так, эффект флуоксетина, отличающегося длительным периодом полужизни, развивается значительно медленнеепо сравнению с таковым других АДП. Во-вторых, имеет место повышенная предрасположенность пожилых больных к побочным реакциям. Как показалирезультаты клинико-эпидемиологического исследования, частота осложнений приема психотропных препаратов достоверно повышается по мере увеличения возрастабольных. Побочное действие АДП, как правило, проявлялось на начальных этапах терапии (1 – 2-я недели), и фиксация больных на этих симптомах могла“маскировать” намечающееся клиническое улучшение. Так, при лечении амитриптилином побочные эффекты, препятствующие проведению терапии, встречалисьприблизительно в 2 раза чаще, чем при лечении атипичными АДП. К третьей группе факторов относятся особенности патогенеза депрессий в старости. Возрастныеизменения нейромедиаторных систем носят гетерохронный характер. Наиболее ранние и выраженные изменения наблюдаются в дофаминергической и норадренергическойсистемах. Возрастные особенности серотонинергической системы в целом идентичны, хотя и не происходит изменения активности процессов обратного захвата. Обращаетна себя внимание то, что в старости замедлялось наступление эффекта АДП, избирательно действующих на серотонинергическую систему (флуоксетин,тианептин), тогда как эффективность АДП, действующих преимущественно на норадренергическую систему (миансерин, мапротилин), не изменялась.
Существует целый ряд методов, направленных на увеличение эффективности АДП и обеспечение более быстрого наступления терапевтическогоэффекта. Однако при их использовании необходимо помнить о высоком риске развития осложнений в старости. Так, распространенный метод назначения наряду сАДП небольших доз нейролептиков с учетом общих путей их метаболизма создает ситуацию, опасную в плане возможных осложнений и снижения эффективности. **Наиболеебезопасными и перспективными в старости представляются следующие методы:**

|  |
| --- |
| • инфузионное введение АДП; при назначении амитриптилина внутривенно капельно терапевтический эффект на 7-й день терапии был выше по сравнению с таковым при пероральном его применении; • комбинированное назначение АДП с ноотропами; имеются данные об эффективности высоких доз ноотропила (2,4 – 9 г/сут) в комбинации с АДП при терапии резистентных депрессий;• комбинированное назначение АДП с литием; этот метод в настоящее время рассматривается как один из наиболее эффективных при лечении резистентных депрессий, отмечено быстрое наступление улучшения;• комбинированная терапия с препаратами, блокирующими a2-адренергические и 5НТ-1А-серотонинергические ауторецепторы. Предполагается, что воздействие на механизмы саморегуляции может способствовать более быстрому развитию эффекта. К таким препаратам относится пиндолол, однако данных о его действии в группе больных пожилого возраста пока нет.  |

Наконец, важное значение для повышения эффективности лечения имеет выбор АДП в соответствии с клиническими особенностямидепрессивного синдрома. Изучение симптоматологических предикторов эффективности различных АДП при поздних депрессиях с помощью корреляционного и факторногоанализа показало, что выраженность их терапевтического эффекта существенно зависит от клинических особенностей депрессивного состояния. Так, эффектамитриптилина положительно коррелировал с тяжестью депрессии и был достоверно выше при большей выраженности в структуре депрессии таких симптомов, какчувство вины, суицидальные тенденции, параноидные симптомы и безнадежность. При этом выраженность остальных симптомов депрессии (тревога, адинамия,соматовегетативные расстройства и др.) не имела прогностического значения для определения эффективности. Эффект миансерина положительно коррелировал свыраженностью психических проявлений тревоги. Эффективность флуоксетина положительно коррелировала с тяжестью депрессивного настроения, ажитацией,симптомами психической и соматической тревоги и отрицательно – с выраженностью таких симптомов депрессии, как снижение активности и работоспособности ивитальная астения. Напротив, терапевтический эффект тианептина положительно коррелировал с симптомами витальной астении и соматовегетативнымирасстройствами и отрицательно – с выраженностью симптомов тревоги.

|  |
| --- |
| Таким образом, при выборе АДП в старости спектр и выраженность их побочных реакций являются не единственным, хотя, безусловно, и очень важным критерием. Необходимо учитывать также быстроту наступления эффекта и соответствие спектра терапевтического действия клиническим особенностям депрессивного синдрома. Так, при наличии в структуре депрессии черт меланхолического состояния (глубокая депрессивная переоценка окружающего, выраженность депрессивных идей) целесообразно начинать лечение с амитриптилина, при выраженности симптомов тревоги – с миансерина или флуоксетина (учитывая, однако, относительно медленное развитие его терапевтического эффекта в старости), при преобладании астенических и соматовегетативных симптомов – с тианептина.  |

**Эффективность профилактической терапии поздних депрессий**
Работы, посвященные сравнительному изучению эффективностиразличных препаратов при профилактике рецидивов поздних депрессий, единичны. Эффективность АДП изучалась в трех двойных слепых исследованиях сплацебо-контролем. Длительность катамнеза в этих исследованиях составила 1-2 года. Частота рецидивов при длительном лечении нортриптилином варьировала от 20до 53,8%, при лечении фенелзином составила 13,3%, дотиепином – 30%, а в группе больных, получавших плацебо, – 65-80%. Частота рецидивов при лечении активнымипрепаратами была в среднем в 2-4 раза ниже по сравнению с таковой на фоне приема плацебо. Хотя конкретные показатели эффективности, полученные разнымиавторами, существенно различаются, а сроки катамнеза относительно небольшие, эти данные показывают, что длительное назначение АДП эффективно предупреждаетразвитие рецидивов в первые 2 года после депрессивного эпизода, когда риск их возникновения особенно велик.
Еще меньше данных об эффективности нормотимических препаратов при профилактике поздних депрессий. Поэтому было проведено сравнительноеизучение эффективности и безопасности карбоната лития и карбамазепина при профилактике поздних аффективных и шизоаффективных расстройств. В исследованиевключали больных старше 50 лет, перенесших к началу профилактической терапии не менее трех аффективных фаз с интервалами не более 1 года. Обследовано 55больных, из них 32 получали карбонат лития, 23 – карбамазепин. Возраст больных составил 51 – 78 лет (в среднем 65 лет), длительность болезни до начала терапии– от 1,5 до 43 лет (в среднем 9 – 10 лет), длительность катамнеза – от 2 до 13 лет (в среднем 3,5 года). Преобладали больные с рекуррентной депрессией ибиполярным аффективным расстройством (85%). Частота рецидивирования у большинства больных составила 1 – 2 фазы в год, а у отдельных больных достигала3 – 6 фаз в год. Методика назначения карбоната лития и карбамазепина не отличалась от общепринятой. Доза лития варьировала от 300 мг/сут до 1200 мг/сут(в среднем 600 мг/сут) при его концентрации в крови 0,4 – 0,7 мэкв/л. Доза карбамазепина варьировала от 200 до 600 мг/сут (в среднем 350 мг/сут).
В зависимости от результата терапии больные были разделены на 4 группы. Хорошим эффектом считалось полное прекращение фаз, умеренным –сокращение общей продолжительности аффективных нарушений не менее чем на треть и уменьшение их глубины с переходом на амбулаторный уровень, слабым –сокращение общей продолжительности аффективных фаз без уменьшения их тяжести, отсутствием эффекта – сохранение аффективных колебаний в прежнем ритме или ихутяжеление. Общая эффективность лития и карбамазепина достоверно не различалась: хороший эффект наблюдался соответственно у 15,6 и 26,1% больных,умеренный – у 37,5 и 21,7%, слабый – у 21,9 и 30,6%, отсутствие эффекта – у 25 и 21,7%. Таким образом, в обеих группах приблизительно у половины больныхнаблюдалось прекращение фазообразования или значительное уменьшение тяжести аффективных расстройств, что способствовало более эффективному их купированию.
Важный показатель эффективности профилактической терапии – изменение суммарной длительности аффективных расстройств в течение года. Еслидо начала профилактической терапии прослеживалась тенденция к увеличению суммарной длительности болезненных состояний, то в процессе лечения обоимипрепаратами наблюдалось достоверное снижение этого показателя, начиная уже с первого года назначения препаратов. Наряду с этим обнаружено, что приемкарбамазепина приводит к более выраженному сокращению длительности аффективных нарушений, чем прием карбоната лития.
Побочные реакции при терапии литием и карбамазепином наблюдались соответственно у 65,6 и 47,8% больных. В большинстве случаев (70 –80% больных в обеих группах) побочные явления были не резко выраженными, обратимыми, проходили спонтанно или при снижении дозы. Осложнения терапии,потребовавшие отмены препаратов, наблюдались у 4 больных, получавших карбонат лития, и у 3 больных, лечившихся карбамазепином.
Итак, профилактическая терапия карбонатом лития и карбамазепином оказалась эффективной и достаточно безопасной у большинствабольных. Хотя эффективность лития и карбамазепина в целом не различалась, эти препараты обнаружили определенные клинические особенности действия:карбамазепин, по-видимому, более интенсивно воздействует на продолжительность фаз, тогда как литий в большей степени способствует уменьшению их глубины.
**Заключение**
В настоящее время при терапии психических заболеваний в позднем возрасте и, в частности, депрессий принято руководствоваться принципами“щадящей” терапии, взятыми из опыта общей геронтологии. В целом они сводятся к использованию минимальных доз психотропных препаратов, обеспечивающихтерапевтический эффект, сокращению количества одновременно назначаемых лекарств и сроков их назначения. С некоторыми из этих принципов (назначение малых исредних доз АДП, постепенное их наращивание или снижение, предпочтительность монотерапии) нельзя не согласиться. Вместе с тем особенности развитиядепрессивных расстройств в старости требуют длительного назначения психофармакотерапии. Необоснованно ранняя отмена АДП и отказ от использованиянормотимических препаратов при рекуррентном течении значительно повышают риск обострения болезни и затрудняют дальнейшее лечение больных. Напротив,длительная терапия АДП, тщательно подобранными с учетом особенностей их клинического действия в старости, при соответствии спектра терапевтическойактивности препарата ведущим проявлениям депрессивного синдрома, а также своевременное назначение профилактического лечения нормотимическими препаратамисущественно улучшают прогноз заболевания при поздних депрессиях.