

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf641965>

EDN: FTNPNG



Антидепрессанты и пожилой возраст: риски фармакотерапии

Г.В. Кукушкин, Д.Е. Юров, Е.В. Калинина, Е.Е. Буренкова, Д.А. Девушкин

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Высокая распространённость депрессии среди пожилых людей является значимой проблемой здравоохранения во всём мире. Старение населения лишь усугубляет эту ситуацию, увеличивая число пациентов, нуждающихся в помощи. Наряду с психотерапевтическими методами лечения депрессии широкое применение находит медикаментозная терапия. Однако её использование у пожилых пациентов сопряжено со значительными трудностями, обусловленными возрастными изменениями организма и высоким риском развития нежелательных реакций на лекарственные препараты. Определённую негативную роль играют полиморбидность и связанная с ней полипрагмазия, что неизбежно увеличивает вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий. Кроме того, изменения, характерные для процессов старения, влияют на элиминацию лекарственных средств.

На фармацевтическом рынке представлены различные классы антидепрессантов, эффективность которых сопоставима. Трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин и имипрамин, в силу большого количества побочных действий, включая седативный эффект, сухость во рту, запоры и ортостатическую гипотензию, не рекомендованы для применения у пожилых пациентов. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, например флуоксетин, сертралин и циталопрам, обладают более благоприятным профилем безопасности и являются препаратами выбора в лечении депрессии у лиц пожилого и старческого возраста, хотя и не лишены недостатков. Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, такие как венлафаксин и дулоксетин, оказывают действие на два нейромедиатора, что может увеличивать вероятность развития побочных эффектов. Атипичные антидепрессанты (миртазапин, тразодон, вортиоксетин и агомелатин) представляют собой гетерогенный класс препаратов, различающихся по механизму действия и профилю безопасности.

Таким образом, при лечении пожилых пациентов рациональный выбор антидепрессанта должен проводиться с учётом его побочных эффектов, взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также наличия сопутствующих заболеваний и стоимости лечения.

Ключевые слова: антидепрессанты; механизмы действия; побочные эффекты; синдром отмены; пожилой и старческий возраст.

Как цитировать:

Кукушкин Г.В., Юров Д.Е., Калинина Е.В., Буренкова Е.Е., Девушкин Д.А. Антидепрессанты и пожилой возраст: риски фармакотерапии // Российский медицинский журнал. 2025. Т. 31, № 3. С. 289–297. DOI: 10.17816/medjrf641965 EDN: FTNPNG

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf641965>

EDN: FTNPNG

Antidepressants and Older Age: Risks of Pharmacotherapy

German V. Kukushkin, Dmitry E. Yurov, Elena V. Kalinina, Ekaterina E. Burenkova,
Daniil A. Devushkin

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

High prevalence of depression among older adults is a significant global public health concern. The situation is further aggravated by population aging, which increases the number of individuals requiring care. Alongside with psychotherapy, pharmacotherapy is widely used in depression management. However, its use in older adults poses substantial challenges due to age-related physiological changes and an elevated risk of adverse drug reactions. Multimorbidity and associated polypharmacy further contribute to the likelihood of harmful drug-drug interactions. In addition, aging-related changes affect drug elimination.

Various classes of antidepressants with generally comparable efficacy are available on the pharmaceutical market. Tricyclic antidepressants, such as amitriptyline and imipramine, are not recommended in older adults due to a high incidence of adverse effects, including sedation, dry mouth, constipation, and orthostatic hypotension. Serotonin reuptake inhibitors, such as fluoxetine, sertraline, and citalopram, have a more favorable safety profile and are considered first-line agents in the treatment of depression in the elderly, although they are not without drawbacks. Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, such as venlafaxine and duloxetine, act on two neurotransmitter systems, which may increase the likelihood of adverse effects. Atypical antidepressants (mirtazapine, trazodone, vortioxetine, and agomelatine) constitute a heterogeneous group of agents that differ in their mechanisms of action and safety profiles.

Thus, when treating older adults, the rational choice of an antidepressant should consider its side effect profile, potential drug interactions, comorbid conditions, and cost of therapy.

Keywords: antidepressants; mechanisms of action; adverse effects; withdrawal syndrome; elderly and senile age.

To cite this article:

Kukushkin GV, Yurov DE, Kalinina EV, Burenkova EE, Devushkin DA. Antidepressants and Older Age: Risks of Pharmacotherapy. *Russian Medicine*. 2025;31(3):289–297. DOI: 10.17816/medjrf641965 EDN: FTNPNG

Submitted: 16.11.2024

Accepted: 30.01.2025

Published online: 13.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространённость психических заболеваний среди пожилых людей является значимой проблемой здравоохранения во всём мире, особенно в условиях прогрессирующего старения населения, о чём свидетельствуют демографические исследования во многих странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, население планеты неуклонно стареет, и к 2050 году число лиц старше 60 лет увеличится до 1,5 млрд человек [1].

Наиболее часто встречающимся психическим расстройством среди старших возрастных групп является депрессия, которая характеризуется длительными периодами подавленного настроения и грусти, а также потерей интереса к окружающему и получению удовольствия. Она проявляется снижением активности, нарушением сна, чрезмерным чувством вины и безнадёжности, суицидальными мыслями, низкой концентрацией внимания и снижением аппетита. Кроме того, люди с депрессией часто испытывают беспокойство и раздражительность [2]. Эти симптомы существенно нарушают нормальную жизнедеятельность человека, резко снижая качество жизни. В настоящее время депрессивным расстройством в мире страдает около 5% взрослого населения, причем среди пожилых людей его распространённость выше (более 10%), а среди госпитализированных пациентов и лиц, находящихся в домах престарелых, она достигает 35% [3–5]¹. Несмотря на это, депрессия у лиц пожилого и старческого возраста часто не распознаётся и остаётся без лечения даже при установленном диагнозе [6, 7]. В связи с этим адекватная терапия заболевания у лиц данной возрастной категории становится крайне актуальной проблемой.

Наряду с мотивирующей психотерапией, направленной на переосмысление событий прошлого и изменение образа жизни (большая социализация, увеличение двигательной активности), активно используется медикаментозная терапия антидепрессантами. Значимость этой группы препаратов у пожилых пациентов определяется также многогранностью показаний к их применению, среди которых тревожные и обсессивно-компульсивные расстройства, хронический болевой синдром.

Многочисленные клинические исследования показали, что эффективность различных классов антидепрессантов примерно сопоставима, однако их переносимость существенно различается [8, 9]. Пожилые люди, как правило, имеют более высокую частоту развития нежелательных реакций в ответ на медикаментозную терапию и более восприимчивы к неблагоприятным последствиям полипрагмазии, которая порой бывает неизбежной. Это не только обусловлено специфическими побочными действиями фармакологических препаратов, но и связано

с процессами старения организма, оказывающими влияние как на фармакодинамику, так и на фармакокинетику лекарственных средств, а также с полиморбидностью.

С возрастом происходят изменения в нейротрансмиттерных системах и в степени чувствительности рецепторов, что делает пациентов более восприимчивыми к фармакологическим эффектам, определяющим фармакодинамику психотропных средств [10]. Утрата части нейронов в коре головного мозга, голубом пятне и гиппокампе приводит к усилению седативного эффекта этих препаратов. Снижение чувствительности барорецепторов увеличивает гипотензивное действие некоторых антидепрессантов, в то время как уменьшение холинергической активности в центральной нервной системе (ЦНС) способствует возникновению спутанности сознания и когнитивных расстройств при применении препаратов с М-холиноблокирующим эффектом [11].

У пожилых пациентов происходят изменения и в фармакокинетическом профиле антидепрессантов. В частности, снижается скорость абсорбции, увеличивается объём распределения (из-за относительного повышения объёма жировой ткани), возрастает концентрация свободной фракции в плазме крови, замедляется биотрансформация в печени, а почечная экскреция уменьшается.

В связи с тем, что возрастные изменения фармакодинамики и фармакокинетики антидепрессантов могут увеличивать вероятность возникновения нежелательных лекарственных реакций, их назначение пациентам пожилого и старческого возраста всегда требует особого подхода и должно осуществляться с учётом имеющихся особенностей.

Большинство современных антидепрессантов увеличивают синаптический уровень серотонина и норадреналина в головном мозге, что способствует улучшению настроения и снижению симптомов депрессии [12]. Однако классифицируются они не только по механизму действия, но и по химической структуре, что важно для понимания особенностей их применения в клинической практике.

В целом выделяют пять основных классов антидепрессантов [13]:

- трициклические антидепрессанты (ТЦА);
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС);
- ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН);
- селективные обратимые ингибиторы моноаминоксидазы А;
- атипичные антидепрессанты.

Важными условиями рационального и безопасного использования антидепрессантов у пожилых пациентов являются понимание их фармакодинамики, потенциальных

¹ Depressive disorder (depression); [1 страница]. В: World Health Organization [Internet]. 2021. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression> Дата обращения: 15.08.2024.

побочных эффектов и возможных лекарственных взаимодействий, а также тщательное клиническое наблюдение. С целью минимизации развития нежелательных реакций и повышения переносимости препаратов лечение необходимо начинать с минимальных доз с последующим постепенным их увеличением.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Наиболее известными представителями этого класса антидепрессантов в России являются амитриптилин и имипрамин. ТЦА блокируют системы обратного захвата серотонина и норадреналина на пресинаптической мембране, что приводит к повышению концентрации этих медиаторов в синаптической щели и, следовательно, к увеличению нейротрансмиссии. Кроме того, они проявляют антагонистическую активность в отношении M_1 -холинорецепторов, H_1 -, H_2 - и α_1 -адренорецепторов. Большинство ТЦА также ингибируют натриевые и кальциевые каналы (L-типа) в проводящей системе сердца, что может объяснять их кардиотоксическое (проаритмическое) действие и летальный исход при передозировке.

Данные лекарственные средства не являются препаратами выбора для лечения депрессии у лиц пожилого и старческого возраста, что обусловлено наличием у них множества дозозависимых клинически значимых побочных эффектов. Сухость во рту, которая не только создаёт ощущение дискомфорта, но и провоцирует возникновение различных стоматологических проблем (кариес, плохая фиксация съёмных протезов); нечёткость зрения; повышение внутриглазного давления; запор; задержка мочи; когнитивные нарушения; забывчивость; спутанность сознания и синусовая тахикардия являются проявлениями антихолинергического действия ТЦА. С блокадой α_1 -адренорецепторов связывают возникновение постуральной гипотензии и головокружения. Антигистаминное действие, которое особенно выражено у амитриптилина, вызывает седацию, сонливость и увеличение веса.

Использование ТЦА у пожилых пациентов может привести к обострению закрытоугольной глаукомы, вызвать острую задержку мочи у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, а также ухудшить качество жизни людей со склонностью к запорам, значительно увеличить риск падений и фатальных переломов. Необходимо учитывать, что при применении антидепрессантов этого класса высок риск передозировки, поскольку широта их терапевтического действия невелика.

Известно, что ТЦА усиливают седативное действие алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС (бензодиазепины, антигистаминные препараты I поколения, антипсихотические средства и др.). Это может привести к нарушению психомоторных и когнитивных функций, что представляет особую опасность для пожилых людей.

Кроме того, ТЦА вступают в нежелательные взаимодействия с рядом лекарственных препаратов (антиаритмические и антигипертензивные средства, пероральные антикоагулянты). Особенно опасно их одновременное назначение с антиаритмическими средствами I и III классов и другими препаратами, удлиняющими интервал QT на электрокардиограмме, так как это провоцирует развитие жизнеугрожающей аритмии и внезапной смерти [14].

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Эти антидепрессанты ингибируют действие фермента моноаминоксидазы, тем самым предотвращая деградацию норадреналина, серотонина и дофамина в аксолизе пресинаптической мембраны, повышая их концентрацию в синаптической щели. Ингибиторы моноаминоксидазы были первыми препаратами, которые стали использоваться для лечения большого депрессивного расстройства. На сегодняшний день из-за значительного количества побочных эффектов, а также лекарственных и пищевых взаимодействий этот класс антидепрессантов малоприменим у пациентов пожилого и старческого возраста.

Одним из наиболее известных его представителей является моклобемид² — селективный обратимый ингибитор моноаминоксидазы А, побочные эффекты которого в основном связаны с повышением концентрации серотонина, поэтому совместное с ним применение серотонинергических лекарственных средств запрещено, при этом нежелательные холинергические влияния незначительны. Моклобемид оказывает активирующее действие и помимо нарушений сна может вызывать у пожилых людей сильное беспокойство.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

По химической структуре СИОЗС представляют собой гетерогенный класс антидепрессантов, к которым относятся флуоксетин, циталопрам, флувоксамин, пароксетин и сертралин. Их переносимость значительно выше, чем ТЦА, и в настоящее время именно эти лекарственные средства рассматриваются в качестве препаратов первой линии для лечения депрессии у пожилых людей. Кроме того, большинство СИОЗС имеют удобный для пациентов режим дозирования: обычно они назначаются 1 раз в день [15].

Побочные эффекты СИОЗС выражены слабее и менее разнообразны. По сравнению с ТЦА, обусловленные ими кардиальные и антихолинергические нежелательные реакции (за исключением пароксетина, который вызывает умеренную блокаду холинорецепторов) минимальны, что заметно снижает риск фатальной передозировки [16].

² Лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации.

Наиболее частыми побочными эффектами СИОЗС, которые в первую очередь отражают вызываемое ими центральное и периферическое ингибирование обратного захвата серотонина, являются желудочно-кишечные симптомы (тошнота, анорексия, рвота, диарея), дисфункция ЦНС (бессонница, беспокойство, головокружение, тремор, головная боль) и сексуальные нарушения (снижение либидо, аноргазмия, задержка эякуляции, эректильная дисфункция). Гастроэнтерологическая симптоматика и головная боль обычно появляются на начальных этапах приёма препаратов, а затем, как правило, спонтанно исчезают, в отличие от долгосрочных изменений половой функции. СИОЗС также могут вызывать постуральную нестабильность у пожилых людей, увеличивая риск падений. В одном наблюдательном исследовании сообщалось о дозозависимом повышенном риске переломов в результате минимальной травмы [17].

Серотонин способствует агрегации тромбоцитов, в то время как СИОЗС подавляют этот процесс, что может провоцировать развитие геморрагий. В частности, установлено, что их применение увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений (относительный риск 3) [18]. Он возрастает при одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами, антиагрегантами и антикоагулянтами.

Редкими, но потенциально опасными побочными эффектами СИОЗС являются синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона и связанная с ним гипонатриемия. Практически все случаи снижения концентрации натрия в крови, зачастую протекающие бессимптомно, были зарегистрированы у пожилых людей в течение первого месяца терапии. Это определяет необходимость тщательного мониторинга плазменных концентраций данного электролита в указанный период.

При передозировке СИОЗС или их применении в комбинации с нелегальными психотропными веществами (например, кокаином или экстази) может развиваться угрожающее жизни состояние — серотониновый синдром. Он проявляется тахикардией, тошнотой, спастическими болями в животе, беспокойством, ощущениями «приливов» жара к лицу, потливостью, тремором, спутанностью сознания, миоклоническими судорогами. На более поздних стадиях присоединяются гипертермия, нарушение сознания, гипертонус мышц, рабдомиолиз и почечная недостаточность, что может привести к летальному исходу.

Известно, что СИОЗС активно вступают в фармакокинетические взаимодействия, поскольку являются не только субстратами, но и ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 (cytochrome, CYP). В связи с этим при их назначении, особенно пожилым пациентам, принимающим несколько лекарственных препаратов одновременно, предпочтение следует отдавать сертралину и циталопраму как СИОЗС с наименьшим потенциалом лекарственных взаимодействий. Вместе с тем Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов Соединённых Штатов Америки в инструкции

по медицинскому применению циталопрама предупреждает, что при его использовании возможно повышение риска развития фатальной желудочковой аритмии, обусловленной увеличением интервала QT на электрокардиограмме, поэтому преимущество в данном случае получает сертралин [19].

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА

Для лечения депрессии у пациентов пожилого и старческого возраста ИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин) являются альтернативой СИОЗС, когда последние неэффективны или противопоказаны. Эти препараты повышают синаптическую концентрацию серотонина и норадреналина, не влияя на другие нейромедиаторные системы. Обычно их используют для лечения тяжёлой депрессии, при тревожном расстройстве и хроническом болевом синдроме. Несмотря на относительно благоприятный профиль безопасности, ИОЗСН так же, как и СИОЗС, не лишены побочных эффектов. В одном из сравнительных исследований, которое включало пожилых пациентов домов престарелых, показана худшая переносимость венлафаксина по сравнению с сертралином [20].

Наиболее распространёнными побочными эффектами ИОЗСН являются тошнота, головокружение, гипергидроз и артериальная гипертензия. Кроме того, нередко возникает сексуальная дисфункция, включая снижение либидо, нарушение эрекции, задержку эякуляции и аноргазмию.

Как и использование СИОЗС, приём ИОЗСН сопряжён с повышенным риском развития кровотечения, что может представлять серьёзную опасность для пациентов, принимающих антитромботическую терапию [21].

Гипонатриемия — ещё один побочный эффект, который следует учитывать при назначении ИОЗСН. Наибольший риск её развития отмечается у женщин старше 65 лет, которые одновременно принимают другие препараты, вызывающие это электролитное нарушение [22]. Обычно контроль плазменного уровня натрия требуется только у пациентов с гипонатриемией в анамнезе или у тех больных, которые отмечают спутанность сознания вскоре после начала приёма антидепрессанта.

При использовании антидепрессантов этого класса следует проявлять повышенную настороженность у пожилых пациентов с остеопорозом, поскольку возможно усиление резорбции костной ткани [23].

АТИПИЧНЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Этот класс объединяет различные лекарственные средства с уникальными механизмами антидепрессивного действия: тетрациклические антидепрессанты (миртазапин), триазолопиридины (тразодон), мультимодальные модуляторы серотонина (вортиоксетин), антагонисты мелатонина и серотонина (агомелатин).

Миртазапин

Антидепрессивное действие этого препарата связано с вызываемым им усилением норадренергической и серотонинергической медиаторной передачи в ЦНС. Он блокирует пресинаптические α_2 -рецепторы норадренергических и серотонинергических нейронов, увеличивая высвобождение в синаптическую щель норадреналина и серотонина, при этом повышение серотонинергической передачи реализуется через постсинаптические 5-HT₁-рецепторы, которые стимулируются на фоне блокады 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторов [24]. Кроме того, мirtазапин имеет высокую аффинность к Н₁-рецепторам и низкое сродство к холинергическим, α_1 -адренергическим и дофаминергическим рецепторам. Препарат не является ингибитором изоферментов CYP и поэтому имеет меньший риск фармакокинетических взаимодействий, чем СИОЗС.

Наиболее распространёнными побочными эффектами мirtазапина являются седация и сонливость, а также повышение аппетита с последующим увеличением веса, что связано с антигистаминным действием антидепрессанта. Типичными проявлениями его антихолинергической активности можно считать сухость во рту и запор, которые, однако, встречаются значительно реже, чем при терапии amitриптилином [25]. В биохимическом анализе крови возможно повышение уровней аминотрансфераз печени, холестерина и триацилглицеринов. В редких случаях препарат может спровоцировать развитие нейтропении и агранулоцитоза. Сексуальная дисфункция, колебания артериального давления, тошнота при его приёме встречаются редко.

Обычно мirtазапин хорошо переносится пожилыми пациентами и может использоваться в качестве препарата второй линии при отсутствии эффекта антидепрессантов первого выбора [26].

Тразодон

Антидепрессант тразодон оказывает дозозависимое модулирующее действие на серотонинергическую систему ЦНС. В низких дозах он блокирует 5-HT_{2A}-рецепторы, действуя как антагонист серотонина, что обеспечивает его анксиолитический, седативный и снотворный эффекты. В высоких дозах тразодон ингибирует пресинаптический переносчик серотонина и проявляет антагонизм в отношении 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторов, что, как считается, отвечает за его антидепрессивное действие. Тразодон не проявляет антихолинергической активности, оказывает слабое антагонистическое действие в отношении пресинаптических α_2 -адренорецепторов, а в низких дозах вызывает блокаду постсинаптических α_1 -адренергических и Н₁-рецепторов, что усиливает его седативный и снотворный эффекты [27, 28].

В связи с отсутствием M-холиноблокирующего действия препарат не увеличивает частоту сердечных сокращений, а также может рассматриваться как антидепрессант

выбора при сопутствующих глаукоме и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Он не потенцирует адренергическую передачу и не вызывает экстрапирамидных эффектов.

Типичными побочными эффектами тразодона являются преходящая сонливость, головная боль, головокружение и сухость во рту. У пожилых пациентов могут возникать запор и ортостатическая гипотензия, связанная с α -адреноблокирующим действием. Этот побочный эффект является временным и зависит от концентрации препарата в плазме. Тразодон биотрансформируется изоферментом CYP3A4, в связи с чем определённый риск представляют фармакокинетические взаимодействия с индукторами и ингибиторами этого изофермента. В спектре фармакодинамических взаимодействий следует учитывать аддитивный седативный и проаритмогенный эффекты препарата, а с точки зрения теоретического риска развития серотонинового синдрома его не следует сочетать с ТЦА, ингибиторами моноаминоксидазы А, флуоксетином.

Редким, но серьёзным побочным эффектом препарата является приапизм, связанный с блокадой α_1 - и α_2 -адренорецепторов и увеличением артериального кровотока в кавернозных телах полового члена [29]. Он рассматривается как состояние, требующее оказания неотложной урологической помощи, поэтому в случаях возникновения длительной спонтанной эрекции необходимо проявлять повышенную осторожность.

Вортиоксетин

Опыт клинического применения антидепрессанта с мультимодальной активностью вортиоксетина относительно небольшой, препарат получил одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов Соединённых Штатов Америки для лечения большого депрессивного расстройства у взрослых пациентов в 2013 году.

Хотя точный механизм действия препарата до конца не выяснен, данные экспериментальных исследований позволяют предполагать, что он связан с ингибированием обратного нейронального захвата серотонина и прямой модуляцией активности серотониновых рецепторов. В частности, вортиоксетин является агонистом 5-HT_{1A}-рецепторов, частичным агонистом 5-HT_{1B}-рецепторов и антагонистом 5-HT₃-, 5-HT_{1D}- и 5-HT₇-рецепторов [30]. Предполагается, что наряду с антидепрессивным действием препарат обладает анксиолитическим эффектом, а также может оказывать положительное влияние на когнитивные функции, что особенно важно при лечении лиц старшего возраста [31].

Вортиоксетин биотрансформируется в печени преимущественно путём окисления изоферментом CYP2D6 и в меньшей степени — CYP3A4/5 и CYP2C9 с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. При одновременном приёме индукторов CYP (например, рифампицина, карбамазепина и фенитоина) более 14 дней

рекомендуется увеличить дозу вортиоксетина, но не более чем в три раза от исходной [32]. Совместное применение с серотонинергическими средствами, особенно с СИОЗС, а также, например, с трамadolом или суматриптаном, может привести к развитию серотонинового синдрома.

В метаанализе и систематическом обзоре 2015 года проанализированы результаты 11 рандомизированных клинических испытаний с участием 6145 пациентов. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами вортиоксетина были тошнота и рвота [30]. Ещё одним частым побочным действием является запор, причём он возникает реже, чем при приёме дулоксетина [33]. Тошнота и запор отмечаются при использовании высоких доз вортиоксетина и обычно чаще — у пациентов старше 65 лет. Сексуальная дисфункция, типичная для серотонинергических антидепрессантов, регистрируется редко. Встречаемость её не отличается от таковой при приёме плацебо [34]. В целом вортиоксетин хорошо переносится пожилыми людьми и в настоящее время рассматривается как препарат второй линии медикаментозного лечения депрессии у лиц пожилого возраста, если антидепрессанты первого выбора оказались неэффективными [15]. Однако в некоторых странах, например в Канаде, он рекомендован в качестве стартового варианта терапии [35].

Агомелатин

Этот препарат структурно напоминает мелатонин и действует как неселективный агонист мелатониновых (MT1, MT2) рецепторов, селективно блокируя серотониновые 5-HT_{2C}-рецепторы. Во всех опубликованных работах, посвящённых анализу результатов клинических испытаний, включая крупномасштабные исследования III фазы, агомелатин продемонстрировал по меньшей мере сопоставимую эффективность с СИОЗС и ИОЗСН [36, 37]. Механизм действия препарата обеспечивает не только антидепрессивный эффект, но и ресинхронизацию циркадных ритмов, что способствует нормализации сна в ночное время. Отсутствие у агомелатина родства к адренергическим, дофаминергическим, ГАМК-ергическим, а также мускариновым и гистаминовым рецепторам повышает его переносимость пожилыми людьми. Однако применение препарата у пациентов старше 75 лет не рекомендуется из-за отсутствия данных об эффективности в этой возрастной группе.

Среди наиболее частых побочных эффектов, которые возникают при использовании агомелатина, отмечают головную боль и головокружение. Приём препарата может вызвать повышение активности печёночных трансаминаз, поэтому рекомендуется их определение перед началом и в процессе лечения. Терапию агомелатином необходимо прекратить, если активность аминотрансфераз при его использовании повышается более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормального диапазона. Применение препарата противопоказано при циррозе печени или любом заболевании печени в активной фазе.

СИНДРОМ ОТМЕНЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

По данным литературных источников, частота встречаемости синдрома отмены антидепрессантов, называемого также синдромом прекращения приёма антидепрессантов, сильно различается. Вероятность его развития у пожилых пациентов выше [38]. В недавно опубликованном метаанализе, в котором были обобщены 79 исследований (44 рандомизированных и 35 наблюдательных), включавших 21 002 пациента, показано, что частота возникновения по крайней мере одного симптома синдрома отмены была значительно выше при приёме антидепрессантов, чем при приёме плацебо (31% против 17%). Вместе с тем частота возникновения тяжёлых симптомов составила 3% при приёме антидепрессантов и менее 1% при приёме плацебо [39].

В отличие от абстинентных синдромов, связанных с приёмом опиоидов, алкоголя и других психоактивных веществ, синдром отмены антидепрессантов не имеет патогномоничных и устойчивых во времени проявлений [40]. Наиболее типичные его признаки включают гриппоподобный синдром, колебания настроения, тревогу, бессонницу, тошноту, нарушение равновесия, сенсорные расстройства и возбуждение. Обычно они слабо выражены, сохраняются в течение 1–2 нед. и быстро исчезают после возобновления приёма препарата. Вероятность возникновения синдрома отмены тем выше, чем больше продолжительность лечения и чем короче период полувыведения лекарственного препарата [41]. Например, в отличие от флуоксетина, имеющего длительный период полувыведения, такие препараты, как пароксетин, сертралин, флувоксамин, венлафаксин, ТЦА, могут вызывать синдром отмены уже через 24–48 ч после резкого прекращения или значительного снижения дозы, даже если курс лечения был относительно коротким (всего 3–4 нед.). В случаях, когда сложно определить, являются ли неспецифические симптомы проявлениями синдрома отмены или же они указывают на рецидив депрессии, важно оценить их интенсивность.

Общая рекомендация, которой следует руководствоваться при необходимости отмены антидепрессанта, — постепенное уменьшение дозы в течение нескольких недель [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение антидепрессантов пациентам старшего и пожилого возраста способно существенно улучшить качество их жизни благодаря устранению симптомов депрессии. Тем не менее это сопряжено с определёнными рисками, обусловленными индивидуальными особенностями организма, которые оказывают влияние на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств. В настоящее время фармацевтический рынок предлагает

широкий ассортимент антидепрессантов, и общепризнано, что их эффективность в целом сопоставима. Таким образом, рациональный выбор препарата должен основываться на осознании его побочных эффектов, учёте сопутствующих заболеваний и возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также на стоимости лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Г.В. Кукушкин — разработка концепции, написание рукописи — рецензирование и редактирование; Д.Е. Юров, Е.В. Калинина, Е.Е. Буренкова, Д.А. Девушкин — написание черновика рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные) не использовались.

Доступ к данным. Неприменимо (статья является описательным обзором литературы).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей работы технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали член редакционной коллегии, член редакционного совета и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: G.V. Kukushkin: conceptualization, writing—review & editing; D.E. Yurov, E.V. Kalinina, E.E. Burenkova, D.A. Devushkin: writing—original draft. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: Not applicable.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this article.

Data availability: Not applicable (the article is a descriptive review).

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved a member of the editorial council, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- United Nations, Department of economic and social affairs, population division. *World Population Ageing 2019 (ST/ESA/SER.A/444)*. 2020.
- Mwebe H. *Psychopharmacology. A mental health professional's guide to commonly used medications*. 2nd ed. Critical Publishing Ltd.; 2021.
- Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: a review. *JAMA*. 2017;317(20):2114–2122. doi: 10.1001/jama.2017.5706
- Gallo JJ, Lebowitz BD. The epidemiology of common late-life mental disorders in the community: themes for the new century. *Psychiatr Serv*. 1999;50(9):1158–1166. doi: 10.1176/ps.50.9.1158
- Thakur M, Blazer DG. Depression in long-term care. *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9(2):82–87. doi: 10.1016/j.jamda.2007.09.007
- Katon WJ, Lin E, Russo J, Unutzer J. Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(9):897–903. doi: 10.1001/archpsyc.60.9.897
- Licht-Strunk E, Van Marwijk HW, Hoekstra T, et al. Outcome of depression in later life in primary care: longitudinal cohort study with three years' follow-up. *BMJ*. 2009;338:a3079. doi: 10.1136/bmj.a3079
- Russian Society of Psychiatrists. *Clinical recommendations "Depressive episode. Recurrent depressive disorder"*. In: Ministry of Health of the Russian Federation [Internet]. 2024. (In Russ.) [cited 2024 Sep 25]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/301_3
- Hsu CW, Tseng WT, Wang LJ, et al. Comparative effectiveness of antidepressants on geriatric depression: Real-world evidence from a population-based study. *J Affect Disord*. 2022;296:609–615. doi: 10.1016/j.jad.2021.10.009
- Hutchison LC, O'Brien CE. Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient. *Journal of Pharmacy Practice*. 2007;20(1):4–12. doi: 10.1177/0897190007304657
- Alamo C, López-Muñoz F, García-García P, García-Ramos S. Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. *Psychogeriatrics*. 2014;14(4):261–268. doi: 10.1111/psyg.12057
- Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(5):409–418. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30015-9 EDN: YQJRR
- Hengartner MP. *Evidence-biased antidepressant prescription*. 1st ed. Palgrave Macmillan Cham; 2022. doi: 10.1007/978-3-030-82587-4
- Sultana J, Spina E, Trifirò G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6):883–892. doi: 10.1517/17425255.2015.1021684
- Srifuengfung M, Pennington BRT, Lenze EJ. Optimizing treatment for older adults with depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023;13:20451253231212327. doi: 10.1177/20451253231212327 EDN: MSDZHL
- Oprea AD, Keshock MC, O'Glasser AY, et al. Preoperative management of medications for psychiatric diseases: society for perioperative assessment and quality improvement consensus statement. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(2):397–416. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.011 EDN: DGPQNV
- Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*. 2007;167(2):188–194. doi: 10.1001/archinte.167.2.188
- de Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 1999;319(7217):1106–1109. doi: 10.1136/bmj.319.7217.1106 EDN: DEFESZ
- Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):e441–e449. doi: 10.4088/JCP.13r08672
- Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, et al. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(8):875–882. doi: 10.4088/jcp.v64n0804
- Renoux C, Vahey S, Dell'Aniello S, Boivin JF. Association of selective serotonin reuptake inhibitors with the risk for spontaneous intracranial hemorrhage. *JAMA Neurol*. 2017;74(2):173–180. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4529
- Seifert J, Letmaier M, Greiner T, et al. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program — an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128(8):1249–1264. doi: 10.1007/s00702-021-02369-1 EDN: JBYFHB

23. Rawson KS, Dixon D, Civitelli R, et al. Bone turnover with venlafaxine treatment in older adults with depression. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(9):2057–2063. doi: 10.1111/jgs.14936
24. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang & dale's pharmacology. 9th ed.* Elsevier; 2020.
25. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;10(Suppl. 4):37–45. doi: 10.1097/00004850-199512004-00006 Erratum in: *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11(2):153.
26. Lertxundi U, Medrano J, Hernández R, editors. *Psychopharmacological issues in geriatrics.* Bentham Science Publishers; 2015.
27. Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC, et al. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. *Riv Psichiatr.* 2019;54(4):137–149. doi: 10.1708/3202.31796
28. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009;14(10):536–546. doi: 10.1017/s1092852900024020
29. Tim R. Emergent treatment of ischemic priapism to avoid sexual dysfunction. *US Pharm.* 2019;44(8):HS-11–HS-16.
30. Meeker AS, Herink MC, Haxby DG, Hartung DM. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015;4:21. doi: 10.1186/s13643-015-0001-y EDN: OBLNSF
31. Bishop MM, Fixen DR, Linnebur SA, Pearson SM. Cognitive effects of vortioxetine in older adults: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021;11:20451253211026796. doi: 10.1177/20451253211026796 EDN: AULMKC
32. Chen G, Højer AM, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(6):673–686. doi: 10.1007/s40262-017-0612-7 EDN: RBCYMY
33. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(4):215–223. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283542457
34. Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Palo WA, et al. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. *CNS Spectr.* 2016;21(5):367–378. doi: 10.1017/S1092852915000553
35. Lam RW, McIntosh D, Wang J, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 1. Disease burden and principles of care. *Can J Psychiatry.* 2016;61(9):510–523. doi: 10.1177/0706743716659416 EDN: XCADID
36. GavriloVA SI, Kolykhalov IV, Ponomareva EV, Selezneva ND. Clinical experience with agomelatine for the treatment of depression in elderly patients in outpatient practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(9):43–48. EDN: SXTBNP
37. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(12):CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851.pub2
38. Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol.* 1998;12(3):305–313. doi: 10.1177/026988119801200311
39. Henssler J, Schmidt Y, Schmidt U, et al. Incidence of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2024;11(7):526–535. doi: 10.1016/S2215-0366(24)00133-0 EDN: EWKXJW
40. Khasanova AK, Mosolov SN. Antidepressant withdrawal syndrome (algorithm of prevention and correction). *Current Therapy of Mental Disorders.* 2023;(2):37–47. (In Russ.) doi: 10.21265/PSYPH.2023.15.79.005 EDN: KNAXLQ
41. Warner CH, Bobo W, Warner C, et al. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician.* 2006;74(3):449–456.
42. Gautam S, Jain A, Gautam M, et al. Clinical practice guidelines for the management of depression. *Indian J Psychiatry.* 2017;59(Suppl. 1):S34–S50. doi: 10.4103/0019-5545.196973

ОБ АВТОРАХ

* **Кукушкин Герман Владимирович**, канд. мед. наук, доцент;

адрес: Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

ORCID: 0000-0002-1661-1071;

eLibrary SPIN: 2583-7860;

e-mail: germanpharm@yandex.ru

Юров Дмитрий Евгеньевич, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-0178-8736;

eLibrary SPIN: 6403-4087;

e-mail: dmpharm@yandex.ru

Калинина Елена Владимировна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-0369-0233;

eLibrary SPIN: 3773-4195;

e-mail: lena_vk@mail.ru

Буренкова Екатерина Евгеньевна;

ORCID: 0009-0005-2192-9649;

e-mail: burenkova2004@list.ru

Девушкин Даниил Антонович;

ORCID: 0009-0001-3800-4408;

e-mail: burenkova2004@list.ru

AUTHORS' INFO

* **German V. Kukushkin**, MD, Cand. Sci. (Medicine),

Associate Professor;

address: 1 Ostrovityanova st, Moscow, Russia, 117513;

ORCID: 0000-0002-1661-1071;

eLibrary SPIN: 2583-7860;

e-mail: germanpharm@yandex.ru

Dmitry E. Yurov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0003-0178-8736;

eLibrary SPIN: 6403-4087;

e-mail: dmpharm@yandex.ru

Elena V. Kalinina, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-0369-0233;

eLibrary SPIN: 3773-4195;

e-mail: lena_vk@mail.ru

Ekaterina E. Burenkova;

ORCID: 0009-0005-2192-9649;

e-mail: burenkova2004@list.ru

Daniil A. Devushkin;

ORCID: 0009-0001-3800-4408;

e-mail: burenkova2004@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author