

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Э. Б. Арушанян¹

Особую актуальность этому вопросу сегодня придает чрезвычайная распространенность болезней стареющего мозга и популярность психотропных препаратов. Указанные моменты побудили в прошлом выделить в специальный раздел фармакологической науки гериатрическую психофармакологию, или геронтопсихофармакологию, опыт которой прежде был обобщен в серии обзорных публикаций [10, 15, 56, 72].

Актуальность геронтопсихофармакотерапии с годами не снижается, но напротив, растет, что определило появление настоящей работы. В ней суммированы сведения о сложившихся за последние годы в гериатрической психиатрии тенденциях по использованию основных групп психотропных веществ — антипсихотических средств, анксиолитиков, антидепрессантов. Что касается новых подходов к оценке свойств широко используемых в гериатрии ноотропных средств, то они были описаны раньше [4]. Изложению современных психофармакологических данных предшествует краткая характеристика некоторых особенностей стареющего мозга. В прошлом они служили предметом пристального изучения в эксперименте и клинике, что позволяет, опираясь на литературу прежних лет [8, 10 – 12, 20 – 22], в общих чертах обрисовать несколько наиболее существенных положений.

Морфофункциональные особенности стареющего мозга. Как известно, с годами прогрессируют атрофические изменения в головном мозге, в результате чего уменьшаются его масса и объем. У человека процесс в первую очередь затрагивает филогенетически наиболее молодые образования, в частности, кору большого мозга. При этом раньше наступает атрофия извилин лобных долей, тесно связанных с организацией рассудочной деятельности. Несколько позже дегенеративные явления нарастают в экстрапирамидных подкорковых образованиях (базальные ганглии, черная субстанция), имеющих прямое отношение к контролю моторики, и высших психических функций. Выраженная дегенерация отмечается в лимбических структурах, в том числе гиппокампе, участвующих в формировании эмоционально-мотивационного поведения и памяти.

Атрофические процессы зависят от повреждения и гибели нейронов. После 70 лет их число ежегодно па-

дает в среднем на полтора процента от общего количества. Нервные клетки теряют отростки, уменьшается количество межнейронных связей с полочкой ультраструктуры отдельных синапсов. Нарушается функция клеточных мембран, что ведет к затруднению их ионной проницаемости, отчетливо страдает внутриклеточный метаболизм. Свидетельством тому служат негативные сдвиги во всех органеллах (хромосомах, митохондриях), накопление в вакуолях продукта жизнедеятельности липофусцина, а в межклеточном пространстве и в самих нейронах — амилоидного пептида, показано также ухудшение у них белкового и энергетического обмена. В последние годы стали более понятны истоки возрастных нейродегенеративных процессов и смерти клеток. Важную роль, по всей вероятности, играют усиление перекисного окисления липидов, апоптоза и падение уровня различных нейроростовых факторов (нейротрофинов).

Подобные изменения обостряет гормональный дефицит. По мере старения ослабляется секреторная активность всех эндокринных желез. Особую роль в гериатрической психиатрии играет недостаточность тех из них, чьи гормоны способны модулировать мозговую деятельность. В первую очередь это касается половых и тиреоидных гормонов, биологически активных веществ гипофиза и эпифиза.

Применительно к проблемам психофармакологии существенно подчеркнуть, что в стареющем мозге, как следствие описанных выше процессов, заметно нарушается функция различных нейромедиаторных механизмов. Из-за снижения активности ферментов, участвующих в синтезе отдельных медиаторов, возрастного ослабления работы системы их транспорта, во многих отделах мозга падает уровень синаптических передатчиков, что ограничивает активность образований, ответственных за осуществление нормальной и патологически измененной психики. В частности, ослабление холинергической передачи в переднем мозге обуславливает ухудшение памяти, дефекты в нормальном состоянии дофаминергических механизмов оборачиваются моторными и мнестическими расстройствами, а серотонинергических — депрессией и т.п.

Указанные изменения могут иметь первичную природу, а также быть вторичными вследствие первоначального ухудшения мозгового кровообращения из-за атеросклеротического поражения церебральных сосудов.

Приведенное выше в самой общей форме описание церебральных проблем старости не оставляет сомне-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

ний в том, что в такой ситуации и в здоровом мозге при нормальном, физиологическом старении неизбежно должны нарушаться процессы высшей нервной деятельности, в больном же — возникать предпосылки для легкого развития психопатологии.

Характерной особенностью возрастных изменений психики служат трудности в выработке и закреплении условных реакций, в формировании новых стереотипов поведения, снижение способности к обучению. Пожилым людям сложнее справляться с работой, требующей оперативного принятия решений в новой обстановке, из-за ограничения способности к переключению внимания, затрудняется планирование ожидаемого результата. Понижается также скорость и эффективность умственной деятельности, повышена утомляемость при эмоциональном напряжении, с которым у престарелых связаны самые простые формы труда.

Одно из главных слагаемых поведенческих нарушений состоит в ухудшении памяти, преимущественно кратковременной. Ослабляются такие ее функции как запоминание, хранение и воспроизведение информации, усиливается забывание.

Старческие изменения в мозге приводят к модификации характера человека и негативным сдвигам в эмоционально-мотивационной сфере. Принято считать, что по мере старения заостряются прежние черты характера, нарастают консерватизм, обидчивость, эгоцентризм. Заметное обеднение аффективной жизни пожилых людей, ослабление мотиваций лишают их красочности и яркости новых впечатлений, служат причиной нарушений в психологической адаптации у стариков. Свойственное возрасту повышение общей эмоциональной неустойчивости и раздражительности дополнительно усиливается расстройствами сна, количественные и качественные показатели которого заметно ухудшаются.

К указанным нарушениям следует добавить возрастные дефекты в сфере восприятия. Наиболее остро у пожилых страдают зрение и слух, в результате чего складываются условия для сенсорной депривации, негативно отражающейся на уровне бодрствования и состоянии сознания людей.

Естественно, что на фоне указанных проблем стареющего мозга легко формируются различные формы психопатологии. Различают два типа психических расстройств. Одни болезни неспецифичны для старости и наблюдаются во все возрастные периоды. Они либо первично возникают у пожилых, либо, начавшись в молодые и средние годы, продолжают в дальнейшем. Другой тип — собственно возрастные психические расстройства. К ним относятся возрастнo-ситуационная депрессия пожилых, параноиды и галлюцинозы, а также органические психозы позднего возраста. Специфическая и неспецифическая формы патологии в равной степени служат мишенью для использования психотропных веществ различных клас-

сов, обуславливая их частое и слишком широкое применение.

Антипсихотические средства (нейролептики). Общие проблемы стареющего мозга, создающие трудности для любой психофармакотерапии, при лекарственном лечении психозов осложняются рядом моментов. К их числу, прежде всего, относится ухудшение мозгового кровообращения и нейротрофических процессов, результатом чего служат распространенные нарушения познавательной деятельности, в том числе, ослабление памяти, дефекты в двигательной сфере в виде шаткой походки, внезапных падений, органического паркинсонизма. Наряду с этим, следует принимать в расчет частую коморбидную патологию, особенно в работе сердечно-сосудистой системы и почек, полипрагмазию, распространенность метаболических нарушений, фактор социальной изоляции пожилых людей [71, 76, 89]. Учитывая указанные особенности неблагоприятного возрастного фона, на котором назначают антипсихотические средства, к ним следует предъявлять определенные требования. В частности, вещества не должны выражено нарушать церебральную и системную гемодинамику, а также тесно связанные с нею когнитивные функции. Желательно избегать грубого повреждения моторики. К сожалению, современная геронтопсихофармакотерапия далеко не всегда отвечает подобным требованиям.

Арсенал психиатров сегодня ограничивается двумя основными группами антипсихотических средств: это так называемые классические, или типичные (каталептогенные) препараты 1-го поколения и атипичные (некаталептогенные) антипсихотические средства. Согласно результатам опроса, проведенного недавно в ряде европейских стран, на вещества первой группы приходится до двух третей рецептов, выписываемых пожилым пациентам. При этом из их числа предпочитают врачи зачастую отдавать тиоридазину [82].

К разряду наиболее “каверзных” вопросов современной нейролептической терапии в пожилом возрасте следует отнести проблему экстрапирамидных побочных расстройств, в частности, поздней дискинезии, которые сравнительно быстро осложняют лечение психозов. Поздняя дискинезия в старости развивается в более короткие сроки, чем в среднем возрасте. В физическом и психологическом отношении с годами она создает для человека гораздо больше трудностей, приводя к ухудшению самообслуживания, в том числе ограничивая самостоятельное питание, к нередкому затруднению артикуляции и речи, а потому контактов с окружающими, учащению неожиданных падений, легкому формированию психической депрессии и когнитивных нарушений. Нейролептическую дискинезию усугубляют различные соматические заболевания, часто сопутствующие старению [30, 61]. Особенно злокачественное течение она приобретает в случае присоединения сахарного диабета, являющегося

ся по мере старения мозга фактором риска для возникновения когнитивной патологии [16, 37].

С возрастом дискинезия не только легче возникает, но ее клиническая картина резко усугубляется при назначении каталептогенных нейролептиков. Даже в эксперименте в случае моделирования поздней дискинезии резерпином старые крысы демонстрируют более грубые моторные расстройства, чем молодые животные [23]. Исходя из подобных сведений, коль скоро экстрапирамидная симптоматика гораздо реже сопутствует назначению атипичных нейролептиков, использование последних в современной геронтопсихофармакотерапии, обоснованно считается более предпочтительным [30, 37, 50, 61].

Достоинства антипсихотических средств некаталептогенного действия при лечении психозов у пожилых людей, по мнению некоторых исследователей, дополнительно определяются следующими позитивными факторами. Так, как показано на примере сравнительно нового атипичного нейролептика рисперидона, вещество не утяжеляет состояние больных с деменцией, чем порой могут грозить каталептогенные препараты, а напротив, оказывает оптимизирующий эффект одновременно с подавлением ажитации и агрессивных проявлений [85, 93]. Важной причиной может служить ограничение процессов перекисного окисления липидов. По крайней мере, данный нейролептик, подобно другим препаратам той же группы (клозапин, кветиапин, амисульприд), снижает содержание малонового альдегида в крови пожилых больных психозами, тогда как при назначении каталептогенных средств плазменный уровень метаболита оказывается гораздо выше [63].

Преимущество атипичных нейролептиков в гериатрической практике обусловлено также возможностью их использования для борьбы с психотическими расстройствами у пожилых людей, обнаруживающих признаки двигательной патологии в форме паркинсонизма. Кветиапин и ципразидон нормализовали психику без обострения моторных нарушений [46, 67]. По некоторым оценкам, при лечении рисперидоном и оланзапином даже смертность пациентов оказывается почти в пять раз ниже, чем при использовании веществ группы галоперидола. Оба атипичных препарата не увеличивают риск инсультов у людей, а у старых крыс при моделировании цереброваскулярного эксцесса с помощью фототромбоза не влияют на размеры очага повреждения мозга и гибель животных [57, 79, 99].

Кроме того, благодаря определенной “мягкости” действия, атипичные нейролептики оказались эффективными при борьбе с так называемыми “рикошетными” психозами у больных органическим паркинсонизмом, которые возникают в ответ на длительное лечение дофаминомиметическими средствами [49].

Все это позволяет рекомендовать более широкое применение атипичных нейролептиков при лечении

пожилых больных. Впрочем, и такие вещества не лишены недостатков. Пусть слабее, но они тоже способны порой провоцировать экстрапирамидную симптоматику и сердечно-сосудистые нарушения. Пожилые лица, особенно женщины, страдающие болезнью Альцгеймера, оказались к ним не менее чувствительными, чем к типичным нейролептикам: те и другие вещества в равной мере вмешиваются в процессы апоптоза в различных мозговых структурах [30, 34, 82]. Кроме того, по мере старения организма может прогрессивно нарастать плазменная концентрация отдельных препаратов, как установлено в случае рисперидона, в результате чего заметно повышается риск побочных реакций [24].

Лечение психозов нейролептиками вообще и атипичными, в частности, требует коррекции холинергическими препаратами. В пожилом возрасте хорошо себя зарекомендовали антихолинэстеразные средства нового поколения, в том числе донепезил, особенно легко устранявший расстройства движений, обусловленные атипичными нейролептиками [31, 45]. Если рассматривать пути ликвидации моторных последствий нейролептической терапии, то следует указать на одно любопытное наблюдение. Согласно результатам исследования [23], выполненного на молодых и старых крысах, у последних гормон мозговой железы эпифиза мелатонин устранял оральные гиперкинезы, которые провоцирует резерпин (модель поздней дискинезии). Патогенетически это было сопряжено с параллельным ослаблением перекисного окисления липидов в ткани полосатого тела, происходившим за счет антиоксидантных свойств гормона. Это позволяет ставить вопрос о целесообразности применения комплексных возможностей мелатонина для коррекции лекарственной экстрапирамидной патологии.

Учитывая клинические особенности психозов у пожилых людей, опасность и распространенность побочных явлений при нейролептической терапии, делающих более оправданным выбор атипичных нейролептиков, правомерно искать причину порой нестандартной реакции на антипсихотические препараты в возрастных особенностях центральных нейромедиаторных систем, которые являются точкой приложения веществ. По современным представлениям, при поливалентности лекарственного вмешательства в функцию различных нейромедиаторных механизмов мозга основной мишенью для специфического эффекта нейролептиков была и остается дофаминергическая передача [2, 19]. Между тем в стареющем мозге заметно модифицируется она сама и ее лекарственная чувствительность.

Как свидетельствует изучение *in vivo* головного мозга пожилых больных шизофренией, длительно получавших нейролептики, в дофаминергических нейронах черной субстанции, иннервирующих полосатое тело, отмечается накопление веществ, видимо, из-за повышения проницаемости гемато-энцефалического

барьера [90]. Возможным результатом этого, а также прямого воздействия на функцию рецепторов, служит легче, чем у молодых, развивающаяся гиперчувствительность дофаминовых D₂-рецепторов с последующим формированием поздней дискинезии. В то же время, судя по данным связывания с меченым спипероном, число таких рецепторов труднее нормализуется после нейроинтоксикации у крыс старшей возрастной группы. При старении показаны также различия в экспрессии мРНК нейротенина, сопряженного с D₂-рецепторами полосатого тела [43, 44, 72]. Интересно, что в ишемизированном мозге крыс после окклюзии средней мозговой артерии падает чувствительность к галоперидолу, которая гораздо медленнее восстанавливается у более молодых животных [35].

Анксиолитики. В гериатрической практике их используют гораздо чаще, чем какие-либо другие психотропные средства. Связано это в первую очередь со значительной распространенностью таких неизменных спутников стареющего мозга как тревожность и расстройства сна. По данным европейского мультидисциплинарного исследования, особой популярностью у лиц старшей возрастной группы пользуются бензодиазепиновые соединения, к помощи которых прибегает около 20 % от всей популяции, причем обычно на протяжении нескольких лет. Для сравнения на долю психотропных веществ других классов (нейролептиков, антидепрессантов, ноотропов) приходится лишь 3 – 4 % прописываемых рецептов [26, 66].

Применение бензодиазепинов у данной категории больных имеет свои особенности, с которыми следует считаться лечащим врачам. Как давно замечено, один из наиболее важных моментов — повышенная возрастная чувствительность пожилых людей и животных к подобным препаратам. Причем до сих пор нет ясности, с чем связана такая гиперреактивность.

Не вызывает сомнений, что весьма существенную роль играет изменение фармакокинетики веществ. Большинство из них с возрастом метаболизируется гораздо хуже, падает почечная экскреция, вследствие чего регулярно отмечают их повышенное содержание в плазме крови. Показано, что в целом у здоровых пожилых субъектов плазменная концентрация бензодиазепинов порой оказывается в 2 – 3 раза выше, чем у молодых [7, 42, 53, 54]. Однако это обстоятельство вряд ли следует признавать единственным определяющим фактором.

В частности, в специальном исследовании, в котором сопоставляли чувствительность к диазепаму больных разных возрастных групп, но с одинаковым плазменным содержанием вещества, показана более выраженная реакция на него у пожилых. Старые крысы при той же концентрации диазепам в мозговой ткани, что и у молодых животных, сильнее реагировали седацией [42, 48]. Согласно результатам экспериментальных наблюдений, возможной причиной повышения с возрастом лекарственной чувствительности служит увеличе-

нием мест связывания бензодиазепинов с мембранами церебральных нейронов, а также изменение синаптических эффектов ГАМК и серотонина [36, 38]. Нельзя сбрасывать со счетов и неизбежную модификацию с годами эмоционального поведения, способности к выполнению двигательных актов [32, 58]. Иными словами, при ответе на вопрос об источнике возрастного повышения чувствительности к препаратам бензодиазепинового ряда необходимо одновременно принимать в расчет сочетание фармакокинетических и фармакодинамических факторов.

Широкой популярностью анксиолитиков в гериатрической практике способствует ряд обстоятельств. Несомненно, при их регулярном использовании у пожилых людей заметно повышается качество жизни. Учитывая частое сочетание тревоги и психической депрессии, с их помощью, иногда в комбинации с антидепрессантами, удается ликвидировать сразу обе патологии, в том числе их применение эффективно защищает от суицидов [27, 39, 92]. Есть указания на возможность устранения с помощью бензодиазепинов и вестибулярных расстройств, которые сопутствуют тревожному состоянию [78].

Помимо указанных достоинств у традиционных анксиолитиков, представляется перспективным поиск таких средств, которые, наряду с воздействием на психоэмоциональную сферу, одновременно адекватно вмешивались бы в патогенетические механизмы старения. С этой точки зрения следует обратить внимание на целесообразность использования в гериатрии эпифизарного гормона мелатонина. Как свидетельствуют результаты нашего изучения психотропных свойств гормона на модели конфликтной ситуации у крыс, он обладает отчетливой анксиолитической активностью, сопоставимой по силе с действием диазепам [6]. Позднее удалось обосновать существование у мелатонина отчетливых нейропротекторных свойств, на основании чего рекомендовалось использовать его для борьбы с когнитивной патологией [5]. Между тем накоплены сведения о геропротекторных возможностях гормона. Его хроническое введение, как и пептидного препарата железы эпифиза, продлевает жизнь подопытных животных. К тем же последствиям ведет и пересадка эпифиза от молодых крыс старым [1]. Сопоставление подобных фактов подчеркивает несомненную перспективность патогенетического воздействия биологически активных соединений железы при терапии тревожных расстройств в пожилом возрасте.

Наряду с приведенными фактами доказываемся более высокая чувствительность к бензодиазепинам пожилых женщин по сравнению с мужчинами. О существовании половых различий в лекарственной реактивности известно, что лишний раз подтверждает исследование [84]. Хроническое использование альпразолама пожилыми женщинами давало лучшие клинические результаты, чем те же дозы и схемы назначения у сверстников противоположного пола. Это не за-

висело от разницы в плазменном содержании анксиолитика, но коррелировало с более значительным утренним подъемом секреторной активности коры надпочечников.

Остается дискуссионным вопрос о возможности угнетения бензодиазепиновыми препаратами познавательной деятельности мозга, и без того ослабляющейся по мере старения. Анализ современного литературного материала не позволяет ответить на него однозначно. Имеется примерно равное число публикаций как в пользу угнетения веществами когнитивных процессов, так и утверждающих обратное [94]. Тем не менее, на наш взгляд, следует считаться с данным обстоятельством, поскольку ухудшение памяти после приема бензодиазепинов нередко отмечают не только пожилые, но и молодые пациенты.

Клинические возможности традиционных противотревожных средств у лиц старшего возраста, безусловно, нуждаются в определенных уточнениях. Так, опыт лечения генерализованных тревожных расстройств бензодиазепина свидетельствует об их невысокой эффективности [51]. С другой стороны, они широко используются при лечении бессонницы, однако, в гериатрии их терапевтическая ценность в качестве снотворных не столь очевидна, как это представлялось прежде. Хотя отдельные пациенты прибегают к помощи таких препаратов по 10 лет и больше, необходимо констатировать, что риск многообразных побочных реакций, легко возникающих у пожилых людей, оказывается слишком дорогой платой за крепкий сон. В связи с этим признают более целесообразным использование при бессоннице пожилых коротко действующих бензодиазепиновых производных. Альтернативой им служат и получающие все большее распространение в последние годы снотворные так называемой Z-группы (залеплон, золпидем, зопиклон) [47, 60, 68].

За минувшие годы не претерпел существенных изменений набор побочных эффектов анксиолитической терапии. По-прежнему отмечают потенциальную опасность усиления старческой деменции, нарушений в моторной сфере с учащением внезапных падений и, как следствие, различных повреждений, в том числе переломов костей, появление чрезмерной седации или, напротив, делирия [25, 29, 91]. По мере увеличения мирового опыта применения бензодиазепинов и появления больных, которые пользовались ими по 10 лет и более, все острее встает проблема распространения лекарственной зависимости. Учитывая широкое назначение таких веществ, можно говорить уже о социальной значимости этой проблемы [69, 95].

Поскольку отказаться от услуг бензодиазепиновых анксиолитиков у пожилых людей в обозримом будущем не представляется возможным, нужен поиск путей ограничения их недостатков. Речь идет о параллельном назначении ноотропных средств, арсенал которых сегодня расширился, витаминов, гормонов, веществ, нормализующих мозговую гемодинамику.

Особую значимость приобретают также немедикаментозные социотерапевтические методы воздействия на психику старого человека [70].

Антидепрессанты. Психическая депрессия — весьма частая патология пожилого возраста. По некоторым оценкам среди лиц старше 65 лет распространенность депрессивных нарушений составляет 15 – 20 %. Более того, они зачастую не диагностируются, коль скоро порой их трудно отличить от возрастных изменений аффекта. Между тем, возникнув, данное заболевание ведет к резкому понижению качества жизни, служит фактором риска других психических и соматических расстройств, подобных деменции или коронарной недостаточности, увеличивает вероятность смертельных исходов и суицидов [9, 13, 33, 73].

Все это, с одной стороны, объясняет необходимость срочного и эффективного медикаментозного вмешательства в состоянии больных, а с другой — широкое использование антидепрессантов пожилыми людьми. Есть данные, по которым к услугам таких веществ после достижения 75-летнего возраста прибегает почти четвертая часть популяции. Однако их адекватное применение нередко сталкивается с серьезными трудностями из-за частого наличия у пожилого человека сопутствующих соматических и неврологических заболеваний (прежде всего, цереброваскулярной патологии), требующих использования лекарств, которые способны вступать в нежелательное взаимодействие с антидепрессантами [52].

Велика вероятность ошибок с дозированием и выбором нужных препаратов. Известно, что в старости легко развиваются побочные эффекты в ответ на фармакотерапию депрессии. Потому, желая избежать их, врачи нередко назначают заниженные дозы веществ, существенно ограничивая эффект лечения. Как показал анализ большого клинического материала (свыше 12 тысяч случаев), почти 40 % пожилых больных получали антидепрессанты в субоптимальном режиме, что обуславливало низкую результативность лекарственного воздействия [40, 96].

Тем не менее, если рациональная терапия начата во время, позитивные сдвиги от нее в целом оказываются гораздо выше, чем у лиц младшего и зрелого возраста. Причину, вероятно, следует искать в способности антидепрессантов оптимизировать комплексную перестройку церебральных нейромедиаторных систем, функция которых по мере старения мозга прогрессивно нарушается.

Обобщение значительного числа сведений, полученных в конце минувшего века, позволило сформулировать положение о наиболее часто встречающихся возрастных нейрохимических дефектах [10]. Эти дефекты в первую очередь затрагивают те нейромедиаторные системы, которые являются главной мишенью для антидепрессивного воздействия. Речь идет о старческом снижении плотности и аффинности β -адренорецепторов, ослаблении серотонин- и дофаминергиче-

ской передачи, изменении нормального межмедиаторного баланса с одновременным повышением вязкости фосфолипидного слоя клеточных мембран. Антидепрессанты различных классов, ликвидируя эти нарушения [3] в стареющем мозге, не только устраняют основное патогенетическое звено депрессии, но и прямо влияют на церебральные механизмы самого старения. Быть может, в данном положении скрывается источник более высокой эффективности антидепрессивной терапии у пожилых людей.

Для их лечения в современной психофармакологии используют антидепрессанты с разным способом клеточного действия, а при биполярной депрессии и мании дополнительно прибегают к помощи препаратов лития. Несмотря на пока еще широкое применение в гериатрической практике трициклических соединений, в настоящее время все чаще отдают предпочтение более селективным ингибиторам обратного захвата медиаторов, в особенности серотонина. Это в первую очередь обусловлено частотой побочных явлений при назначении трициклических антидепрессантов (см. ниже). В сравнении с ними ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС), получающее наибольшее распространение в гериатрии, при наличии хорошего тимолептического действия лучше переносятся, реже провоцируют нежелательные кардиоваскулярные и психомоторные реакции [14, 18, 59, 83].

За последние годы опыт антидепрессивной терапии в пожилом возрасте заметно расширился, свидетельствуя о существовании у веществ новых лечебных возможностей и целесообразности их более широкого сочетания с препаратами других лекарственных групп. В частности, антидепрессанты благоприятно взаимодействуют с дементными проявлениями, характерными для людей старшей возрастной группы. На примере сертралина и циталопрама установлено, что ИОЗС могут улучшать когнитивные функции у пожилых больных, страдающих малыми депрессивными и субдепрессивными расстройствами [86]. Использование антидепрессантов при грубых нарушениях познавательной деятельности в случае болезни Альцгеймера направлено, естественно, на устранение сопутствующих нарушений в аффективной сфере. Тем не менее от них можно ожидать позитивного влияния и на патогенетические механизмы основного заболевания. По крайней мере, в первичной нейрональной культуре крыс циталопрам и трициклический препарат имипрамин усиливают секрецию амилоидного прекурсорного белка, которому отводят центральное место в патогенезе болезни Альцгеймера. Из приведенных сведений вытекает целесообразность комбинированного применения в гериатрии антидепрессивных и ноотропных препаратов [64, 80].

Не исключено, что позитивную роль в терапевтическом действии антидепрессантов на симптомы гериатрической депрессии при начальной деменции играет также их способность задерживать атрофические про-

цессы в мозговой ткани. У находившихся длительный срок на лечении пациентов назначению веществ, по данным магнитно-ядерного резонанса, наряду с клиническим улучшением, соответствовал большой объем орбитофронтальной коры [65].

Несомненный интерес представляет возможность использования антидепрессантов для борьбы с аффективными нарушениями, которые сопутствуют перенесенному инсульту. Психопатологические сдвиги развиваются часто, осложняя течение основного заболевания. Потому медикаментозная нормализация психики должна иметь двойное значение. Согласно результатам репрезентативной выборки, назначение в постинсультный период трициклических соединений (83 % случаев) и ИОЗС (11 %) обеспечивает у пожилых больных вполне отчетливый антидепрессивный эффект, улучшая психический статус и ускоряя функциональное восстановление [41, 81]. Правда, позитивно эффективность лекарств оценивают далеко не все исследователи, которые полагают, что депрессивные проявления при инсульте могут исчезать и без фармакотерапии [55, 77].

Наряду с традиционными антидепрессантами в гериатрической психиатрии, по современным данным, хорошо себя зарекомендовали атипичные нейролептики (оланзапин, рисперидон, кветиапин), широко применяемые при лечении биполярных расстройств. Весьма надежными в этом случае оказываются также вальпроат натрия и карбамазепин. В то же время препараты лития у пожилых в отличие от лиц более молодого возраста действуют менее успешно [88, 89, 98]. Кроме того, с точки зрения комбинированной терапии неплохие результаты удавалось получить при сочетании антидепрессантов с гипотензивными средствами — ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл и квинаприл) [75].

При всей надежности даже антидепрессивные средства последних поколений не всегда удовлетворяют клиницистов, ибо у пожилых людей они зачастую служат источником различных осложнений. Как отмечалось, перечень их весьма обширен в случае назначения трициклических соединений и включает психосоматические нарушения (обморочные и делириозные состояния, чрезмерная седация), сердечно-сосудистые расстройства (ортостатическая гипотензия, аритмии, ухудшение атриовентрикулярной проводимости) и другие вегетативные сдвиги (задержка мочеиспускания, запоры). Например, частота спутанности сознания при назначении препаратов данного класса у больных старше 60 лет возрастает в 3 раза по сравнению со средним возрастом.

Такого рода побочные реакции нередко ведут к отказу от проводимой терапии либо использованию заниженных дозировок веществ, подпороговых для получения клинического эффекта. Потому более перспективным признается лечение пожилых с помощью селективных блокаторов обратного захвата моноами-

нов и, прежде всего, серотонина. Правда, и они далеко небезопасны, коль скоро могут обуславливать цереброваскулярные нарушения, приводящие среди прочего к внезапным падениям, которые угрожают гериатрическим пациентам переломами костей [28, 62, 97].

Теоретически избежать нежелательных осложнений антидепрессивной терапии удастся с помощью оценки плазменного содержания веществ, которая позволяет индивидуально подбирать необходимые дозы препарата. Как свидетельствует анализ фармакокинетики многих антидепрессантов, уровень их в крови пожилых пациентов оказывается существенно выше, чем у людей среднего возраста, из-за ухудшения процессов биотрансформации и экскреции препаратов [7]. С учетом этого применять вещества следовало бы в дозах на треть или вдвое ниже обычных терапевтических.

Однако на практике это положение зачастую не удается реализовать, поскольку не всегда есть прямая корреляция между плазменной концентрацией антидепрессанта и величиной ответа на него. В частности, как показано на примере ИОЗС циталопрама, клиническая эффективность вещества и побочные свойства не зависят от возраста, хотя в плазме пожилых его уровень в 4 раза превышает таковой у больных среднего возраста [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как свидетельствует анализ современного литературного материала, за последние годы в геронтопсихофармакотерапии достигнут определенный прогресс. Лечение различных видов психопатологии у лиц пожилого и старческого возраста психотропными средствами разных групп проводится гораздо успешнее, в том числе благодаря более широкому применению новых, менее опасных и достаточно эффективных лекарств. Тем не менее, в силу ряда объективных причин многие проблемы еще далеки от своего решения. По-прежнему медикаменты легче и чаще вызывают осложнения и побочные реакции у таких пациентов в сравнении с более молодыми больными, по-прежнему отсутствуют научно разработанные установки по рациональному применению и дозированию психотропных лекарственных средств в гериатрии. И нет сомнений, что для повышения эффективности психофармакотерапии пожилых эти вопросы нуждаются в срочном решении.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Анисимов, *Усп. геронтол.*, № 4, 55 – 74 (2002).
2. Э. Б. Арушанян, *Фармакол. и токсикол.*, 45(5), 118 – 126 (1982).
3. Э. Б. Арушанян, *Антидепрессанты*, Ставрополь (2002), с. 324.
4. Э. Б. Арушанян, *Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга (ноотропные средства)*, Ставрополь (2004), с. 400.
5. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, 68(3), 74 – 79 (2005).
6. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, 61(2), 13 – 16 (1998).
7. И. С. Безверхая, *Фармакокинетика при старении*, Киев, Здоровья (1991), с. 165.
8. Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова, *Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии*, Москва, Бионика (2002).
9. Н. О. Бицадзе, *Клин. геронтол.*, 8(6), 11 – 14 (2002).
10. С. Г. Бурчинский, Г. Д. Тордия, *Фармакол. и токсикол.*, 49(3), 120 – 126 (1986).
11. И. П. Замотаев, *Особенности применения лекарств у лиц пожилого и старческого возраста*, Москва (1983).
12. И. П. Замотаев, *Сов. медицина*, № 2, 19 – 27 (1990).
13. В. Л. Ефименко, *Депрессии в пожилом возрасте*, Ленинград, Медицина (1975).
14. Н. Н. Иванец, М. А. Кинкулькина, М. А. Лебедев, *Рос. психиатр. ж.*, № 6, 47 – 51 (2002).
15. В. А. Концевой, М. П. Андрусенко, *Ж. невропатол. и психиатр.*, 89(9), 127 – 138 (1989).
16. М. В. Коркина, Е. В. Елфимова, *Ж. невропатол. и психиатр.*, 107(3), 80 – 84 (2004).
17. Н. Б. Маньковский, А. Я. Минц, *Старение и нервная система*, Киев, Здоровья (1972).
18. Н. М. Михайлова, И. В. Колыхалов, Н. Д. Селезнева и др., *Псих. и психофармакотер.*, № 6, 221 – 226 (2002).
19. К. С. Раевский, Т. Д. Сытникова, Р. Р. Гайнетдинов, *Усп. физиол. наук*, 27(4), 3 – 29 (1996).
20. А. А. Рудзит, *Старость и ее закономерности*, Ленинград (1963), сс. 40 – 60.
21. Д. Ф. Чеботарев, О. В. Фролькис, В. В. Коркушко и др., *Гериатрия*, Москва, Медицина (1980).
22. Э. Четли, *Проблемные лекарства*, Рига, Ландмарк (1998).
23. V. C. Abilio, J. A. Jr Vera, L. S. Ferreira, et al., *Psychopharmacol.*, 161(4), 340 – 347 (2002).
24. W. Aichhorn, U. Weiss, J. Markstemer, et al., *J. Psychopharmacol.*, 19(4), 395 – 401 (2005).
25. K. Alagiakrishnan and C. A. Wiens, *Postgrad. Med. J.*, 80(945), 388 – 393 (2004).
26. M. Balestrieri, G. Marcon, F. Samani, et al., *Soc. Psychiatry. Psychiatr. Epidemiol.*, 40(4), 308 – 315 (2005).
27. Y. Barak, A. Qlmer, and I. Aizenberg, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 7, 25 – 34 (2005).
28. C. Barbui, M. Percudani, I. Fortino, et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 20(3), 169 – 171 (2005).
29. G. Bartlett, M. Abrahamowicz, R. Tamblyn, et al., *Pharmacoevid. Drug Saf.*, 13(10), 669 – 682 (2004).
30. M. Bastan and G. Stefos, *Rev. Med. Brux.*, 25(4), 308 – 314 (2004).
31. J. Bergman, T. Dwolatzky, I. Brettholz, et al., *J. Clin. Psychiatr.*, 66(1), 107 – 110 (2005).
32. J. M. Bessa, M. Oliveira, J. J. Cerqueira, et al., *Behav. Brain Res.*, 162(1), 135 – 142, (2005).
33. R. B. Birrer and S. P. Vemuri, *Am. Fam. Physician.*, 69(10), 2375 – 2382 (2004).
34. R. M. Bonellii, P. Hofmann, and A. Aschoff, *J. Clin. Pharmacol.*, 20(3), 145 – 149 (2005).
35. C. V. Borlongan, R. Martinez, M. X. Shytle, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 52(1), 225 – 229 (1995).
36. G. Calderini, A. C. Bonetti, A. Aldinio, et al., *Neurobiol. Aging.*, 2(4), 309 – 313 (1981).
37. M. P. Caligiuri and D. V. Jeste, *Psychopharmacol.*, 176(3 – 4), 281 – 286 (2004).
38. C. Cannizzaro, M. Martire, E. Cannizzaro, et al., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 13(5), 399 (2003).
39. E. L. Cassidy, S. Lauderdalc, and J. J. Sheikh, *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.*, 18(2), 83 – 88 (2005).

40. J. P. Clement, *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.*, **2**, Suppl. 1, 69 – 72 (2004).
41. M. G. Cole, L. M. Elie, J. McCusker, et al., *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.*, **14**(1), 37 – 41 (2001).
42. P. J. Cook, *Acta. Psychiatr. Scand.*, Suppl. **332**, 149 – 158 (1986).
43. C. A. Crawford, J. K. Rowlett, S. A. McDougall, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **252**(2), 225 – 231 (1994).
44. D. J. Dobie, K. M. Merchant, and M. W. Hamblm, *Brain. Res.*, **616**(1 – 2), 105 – 113 (1993).
45. T. Drimer, B. Shahal, and Y. Barak, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **19**(1), 27 – 29 (2004).
46. H. S. Duggal and I. Singh, *Eur. Psychiatry.*, **20**(1), 83 – 84 (2005).
47. Y. Dunder, A. Boland, J. Strobl, et al., *Health. Technol. Assess.*, **8**(24), 1 – 125 (2004).
48. M. Echizenya, K. Mishima, K. Satoh, et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **24**(6), 639 – 646 (2004).
49. H. H. Fernandez, M. E. Trieschmann, and M. S. Okun, *Mov. Disord.*, **20**(4), 515 (2005).
50. S. Finkel, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 58 – 65 (2004).
51. A. J. Flint, *Drugs. Aging.*, **22**(2), 101 – 114 (2005).
52. M. S. Giron, J. Fastbom, and B. Winblad, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **20**(3), 201 – 217 (2005).
53. D. J. Greenblatt, J. S. Hartz, and R. I. Shader, *Clin. Pharmacokinet.*, **21**(4), 262 – 273 (1991).
54. D. J. Greenblatt, J. S. Hartz, L. L. von Moltke, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**(5), 467 – 479 (2004).
55. M. L. Hackett, C. S. Anderson, and A. O. House, *Stroke.*, **36**(5), 1098 – 1103 (2005).
56. R. C. Hall and T. P. Beresford, *Geriatric.*, **39**, 81 – 95 (1984).
57. N. Herrmann and K. L. Langlot, *CNS Drugs.*, **19**(2), 91 – 103 (2005).
58. J. V. Hinrichs and M. M. Ghoneim, *Psychopharmacol.*, **92**(1), 100 – 105 (1987).
59. S. M. Holliday and G. L. Plosker, *Drugs Aging.*, **3**(3), 278 – 299 (1993).
60. S. Iliffe, H. V. Curran, R. Collins, et al., *Aging. Ment. Health.*, **8**(3), 242 – 248 (2004).
61. D. V. Jeste, *J. Clin. Psychiatry.*, **65**, Suppl. 9, 21 – 24 (2004).
62. K. Kallin, Y. Gustafson, P. O. Sandman, et al., *Aging. Clin. Exp. Res.*, **16**(4), 270 – 276 (2004).
63. S. Kropp, V. Kern, K. Lange, et al., *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.*, **17**(2), 227 – 231 (2005).
64. D. H. Lam, P. McCrone, K. Wright, et al., *Br. J. Psychiat.*, **186**, 500 – 506 (2005).
65. H. Lavretsky, D. J. Roybal, M. Ballmaier, et al., *J. Clin. Psychiatry.*, **66**(8), 964 – 967 (2005).
66. M. Linden, T. Bar, and H. Helmchen, *Int. Psychogeriatr.*, **16**(4), 461 – 480 (2004).
67. L. J. Lopez del Vat, and S. Santos, *Rev. Neurol.*, **39**(7), 661 – 667 (2004).
68. W. V. McCall, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **53**, 7 Suppl., 272 – 277 (2005).
69. S. Madhusoodanan and Q. J. Bogunoyic, *Expert. Opin. Drug. Saf.*, **3**(5), 485 – 493 (2004).
70. E. Majercsik and J. Hailer, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **28**(7), 161 – 169 (2004).
71. P. Masand, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, Suppl. 4, 461 – 469 (2004).
72. T. May, and M. Sugawa, *Brain. Res.*, **604**(1 – 2), 106 – 111 (1993).
73. P. Mecocci, A. Cherubim, E. Mariani, et al., *Aging. Clin. Exp. Res.*, **16**(3), 176 – 189 (2004).
74. B. R. Meyer, *Med. Clin. N. Amer.*, **66**, 1917 – 1035 (1982).
75. A. Michalsen, R. R. Wenzel, C. Mayer, et al., *Herz.*, **26**(7), 468 – 476 (2001).
76. J. Mintzer and S. D. Targum, *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.*, **16**(4), 199 – 206 (2003).
77. V. Murray, M. von Arbin, A. Bartfai, et al., *J. Clin. Psychiatry*, **66**(6), 708 – 716 (2005).
78. N. Nagaratnam and J. Ip, P. Bou-Haidar, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **40**(3), 253 – 264 (2005).
79. H. A. Nasarallah, T. White, and A. T. Nasrallah, *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **12**(6), 658 – 660 (2004).
80. M. Pakaski, A. Bjelik, and M. Hugyecz, *Neurochem. Int.*, **47**(3), 190 – 195 (2005).
81. S. Pariel-Madjlessi, M. Pouillon, I. Robcis, et al., *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.*, **3**(1), 7 – 16 (2005).
82. M. Percudani, C. Barbui, I. Fortino, et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **19**(6), 347 – 350 (2004).
83. M. Petrovic, P. De Paepe, and L. Van Bortel, *Acta. Clin. Belg.*, **60**(3), 150 – 156 (2005).
84. N. Pomara, L. M. Willoughby, J. C. Ritchie, et al., *Psychopharmacol.*, 1 – 6 (2005).
85. J. Rabinowitz, I. R. Katz, P. P. De Deyn, et al., *J. Clin. Psychiatry*, **65**(10), 1329 – 1334 (2004).
86. P. Rocca, P. Calvaresc, F. Faggiano, et al., *J. Clin. Psychiatry*, **66**(3), 360 – 369 (2005).
87. M. Sajatovic, F. C. Blow, R. V. Ignacio, et al., *Psychiatr. Serv.*, **55**(9), 1014 – 1021 (2004).
88. M. Sajatovic, S. Madhusopdanan, and N. Coconcea, *Drugs. Aging.*, **22**(1), 39 – 54 (2005).
89. T. L. Schillerstrom, J. E. Schillerstrom, and S. E. Taylor, *Gen. Hosp. Psychiatry*, **26**(5), 411 – 414 (2004).
90. P. Seeman, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **8**, Suppl. 4, 3 – 9 (1988).
91. R. Tamblin, M. Abrahamowicz, R. du Berger, et al., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **53**(2), 233 – 241 (2005).
92. R. van Hulten, B. Teeuw, A. Bakker, et al., *Pharm. World. Sci.*, **27**(1), 41 – 46 (2005).
93. E. J. van Melick, *Tijdschr. Gerontol. Geriatr.*, **35**(6), 240 – 245 (2004).
94. H. Verdoux, J. R. Lagnaoui, and B. Begaud, *Psychol. Med.*, **35**(3), 307 – 315 (2005).
95. P. Voyer, M. McCubbin, D. Cohen, et al., *Issues. Ment. Health. Nurs.*, **25**(6), 603 – 628 (2004).
96. P. S. Wang, S. Schneeweiss, M. A. Brookhart, et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **25**(2), 118 – 126 (2005).
97. K. Wilson and J. P. Mottram, *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, **19**(8), 754 – 762 (2004).
98. R. C. Young, L. Gyulai, B. H. Mulsant, et al., *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **12**(4), 342 – 357 (2004).
99. C. S. Zhao, K. Puurunen, T. Schatler, et al., *Behav. Brain. Res.*, **158**(2), 211 – 220 (2005).

Поступила 02.11.05

CURRENT PROBLEMS IN GERIATRIC PSYCHOPHARMACOTHERAPYA

E. B. Arushanyan

Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia