

УДК 615.214.32

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ПАТОГЕНЕЗ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ. В ЧЕМ СООТВЕТСТВИЯ?

**М.Ю. Дробижев\*, А.А. Овчинников\*\*, С.В. Кикта\*\*\***

\* *НОКЦ «Здоровое сердце» ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,*

\*\* *кафедра психиатрии и наркологии ФПК и ППВ НГМА,*

\*\*\* *ФГБУ «Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ»*

Терапевтические (в отношении депрессий, тревожных, обсессивно-компульсивных расстройств, хронической боли) и побочные эффекты антидепрессантов, используемых как в нашей стране, так и за рубежом, связаны с их способностью влиять на активность разных нейронов: серотониновых (СЕН), норадреналиновых (НАН), дофаминовых (ДАН), гистаминовых (ГИН), ацетилхолиновых (АЦН), мелатониновых (МЕН) (табл. 1 и 2).

Причем эти «способности» распределены неравномерно. Чаще всего они повышают активность СЕН<sup>1</sup>. Этим механизмом действия обладают трициклические антидепрессанты (ТцА), серотонинмодулирующий (СмА) trazodon, четырехциклический (ЧцА) – миансерин, селективные ингибиторы

<sup>1</sup> Иногда тот же самый процесс обозначают как повышение серотонинергической нейротрансмиссии.

*Таблица 1*

**Влияние антидепрессантов на активность нейронов, обеспечивающее терапевтические эффекты\***

Препараты (их группы)	Годы появления	Влияние на активность							
		СЕН↑	НАН↑	ДАН↑	ГИН↑	АЦН↑	ГИН↓	АЦН↓	МЕН↑
амитриптилин (ТцА)	1950-е								
имипрамин (ТцА)	1950-е								
кломипрамин (ТцА)	1950-е								
trazodon (СмА)	1960-е								
мапротилин (ЧцА)	1960-е								
миансерин (ЧцА)	1960-е								
сертралин (СИОЗС)	1980-е								
пароксетин (СИОЗС)	1980-е								
циталопрам (СИОЗС)	1980-е								
эсциталопрам (СИОЗС)	1980-е								
флуоксетин (СИОЗС)	1980-е								
флувоксамин (СИОЗС)	1980-е								
венлафаксин (СИОЗСН)	1990-е								
венлафаксин (СИОЗСН)**	1990-е								
дулоксетин (СИОЗСН)	1990-е								
милнаципран (СИОЗСН)	1990-е								
миртазапин (НаССА)	1990-е								
агомелатин (МЭА)	2000-е								
вортиоксетин (ММА)	2010-е								

Примечания: \* – [4, 11, 12, 23]; более интенсивным цветом показаны основные механизмы действия, \*\* – высокие дозы.

## Влияние антидепрессантов на активность нейронов, создающее побочные эффекты\*

Активность нейронов	Основные проявления	
	«психические»	«соматические»
СЕН↑	Беспокойство, тревога, паника, нарушение сна	Головные боли, сексуальная дисфункция, тошнота, диарея, снижение аппетита, потеря веса
ДАН↑	Беспокойство, неусидчивость, нарушение сна	Тошнота, рвота, снижение артериального давления
НАН↑	Беспокойство, неусидчивость, нарушение сна	Тремор, сухость во рту, тахикардия, повышение артериального давления
ГИН↓	Сонливость, снижение уровня бодрствования	Повышение аппетита и прибавка веса
АЦН↓	Ухудшение памяти и внимания	Сухость во рту, нарушение аккомодации и мочеиспускания, запоры, повышение внутриглазного давления при закрытоугольной глаукоме, нарушения ритма сердца

Примечания: \* – [11, 23].

обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), норадренэргический и селективный серотониновый (НаССА) мirtазапин, а также мультимодальный (ММА) – вортиоксетин. Реже эти препараты повышают активность НАН. Таким механизмом действия обладают ТцА, ЧцА (мапротилин), СИОЗСН, НаССА, мелатонинэргический антидепрессант (МЭА) – агомелатин, а также ММА. Еще реже препараты повышают активность ДАН. Так действуют ТцА, СмА, некоторые СИОЗСН (венлафаксин в высоких дозах и милнаципран), МЭА и ММА.

Далее по встречаемости следует способность антидепрессантов действовать на ГИН. Причем большинство из них снижают активность этих нейронов. Этот механизм действия характерен для ТцА, СмА, ЧцА и НаССА. И лишь один антидепрессант – вортиоксетин (ММА) повышает активность ГИН. Достаточно редко препараты влияют на АЦН. Причем в большинстве случаев они снижают активность этих нейронов. Так действуют ТцА, СмА и один из двух ЧцА – мапротилин. И только один вортиоксетин (ММА) повышает активность этих нейронов. Наконец, еще один препарат (МЭА – агомелатин) влияет на МЕН супрахиазмального ядра, усиливая их функции.

Выраженная неравномерность распределения механизмов действия позволяет дифференцировать антидепрессанты на селективные и неселективные, влияющие на один вид нейронов или несколько, соответственно. Неселективные препараты преобладали в 50–60 годах прошлого века (табл. 1). Они были представлены ТцА, СмА и ЧцА, которые влияют на активность разных нейронов (СЕН, НАН, ДАН, МЕН, ГИН, АЦХ). Им на смену в 80-х пришли селективные антидепрессанты (СИОЗС), действующие только на СЕН. Но в последние десятилетия синтезируются новые неселективные препараты: СИОЗСН, НаССА, МЭА, ММА. Они отличаются от «старых» неселективных тем, что за исключением

НаССА (миртазапин) не снижают активности ГИН и АЦН. Более того, ММА (вортиоксетин), как о том уже упоминалось, способен активизировать эти нервные клетки.

Представленные данные в настоящее время считаются общепринятыми и отражены даже в инструкциях по использованию препаратов в медицинской практике [6, 10]. Иная ситуация сложилась вокруг представлений о связи между измененной активностью нейронов и симптомами психических расстройств. Это положение нередко отвергается [1] или, в лучшем случае, считается психопатологической или психофармакологической гипотезой, лишенной практического смысла [15]. Поэтому представляется целесообразным оценить насколько современные представления о патогенезе психических расстройств, которые являются показанием для назначения антидепрессантов, соответствуют их влиянию на активность нейронов. Можно ли с помощью таких представлений объяснить особенности распределения механизмов действия антидепрессантов. Например, почему они чаще всего влияют на активность СЕН и реже – НАН, ДАН, ГИН, АЦН, МЕН? Почему антидепрессанты могут только повышать активность СЕН, НАН, ДАН, МЕН? В то же время на ГИН и АЦН они действуют разнонаправленно? Почему на смену неселективным антидепрессантам пришли селективные? А затем вновь появляются новые неселективные препараты, которые отличаются от «старых»?

Переходя теперь к современным представлениям о патогенезе психических расстройств укажем, что депрессии возникают в связи с изменением активности, прежде всего, СЕН, НАН и ДАН [23] (табл. 3).

На клиническом уровне это проявляется различными симптомами, среди которых в настоящее время ключевыми (основными, главными) согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) являются нарушения настроения [8], которые дифференцируются на три типа [4, 23].

## Активность нейронов при депрессиях\*

Активность нейронов	Основные симптомы	Традиционное название депрессии
ДАН↓ НАН↓	Ослабление положительных эмоций: подавленность, безрадостность, утрата интересов и желаний, безнадежность, неуверенность	Апатические, ангедонические
СЕН↓ НАН↓	Усиление отрицательных эмоций: тревога, беспокойство, нервозность, раздражение, недовольство, идеи самообвинения	Тревожные, дисфорические
СЕН↓ НАН↓ ДАН↓	Ослабление положительных и усиление отрицательных эмоций: тоска или сочетание подавленности и тревоги, безрадостности и беспокойства и т.д.	Тоскливые, тревожно-апатические, тревожно-ангедонические и т.д.
НАН↓	Трудности в концентрации внимания, замедление информационных процессов, моторная заторможенность, утрата энергии	Астенические, адинамические
ГИН↑ АЦН↑	Трудности с засыпанием, неглубокий сон, снижение его продолжительности	Маскированные (агрипнический эквивалент)
СЕН↓ НАН↓ МЕН↓	Изменения ритма сна-бодрствования (например, сонливость днем, бессонница ночью)	То же

Примечания: \* – [4, 23].

Первый из них обусловлен снижением активности ДАН и НАН. Клинически этот тип проявляется ослаблением положительных эмоций. Характерны жалобы на подавленность, безрадостность, безнадежность, неуверенность, утрату интересов и способности испытывать удовольствие (апатические, ангедонические депрессии). Второй тип ассоциируется со снижением активности САН и НАН и сопровождается усилением отрицательных эмоций. При этом отмечают «хандра», раздражение, недовольство, беспокойство, нервозность (тревожные, дисфорические депрессии). Наконец, третий тип связан со снижением активности СЕН, НАН, ДАН, что приводит к одновременному появлению в клиническом состоянии признаков ослабления положительных и усиления отрицательных эмоций. Например, подавленность, безрадостность могут сочетаться с беспокойством (например, тревожно-апатическая депрессия). Кроме того, характерна тоска, которая сочетает душевную тревогу и уныние (тоскливая депрессия).

В структуре депрессии отмечают и другие симптомы, патогенез которых также определяется нарушением функций нейронов. В частности, со снижением активности НАН ассоциируются признаки депрессивного торможения [23]. Они характеризуются трудностями в концентрации внимания, замедлением информационных процессов, моторной заторможенностью, утратой энергии. Достаточно сложные нарушения наблюдаются при нарушениях сна, также характерных для депрессий. Так с повышением активности ГИН и АЦН ассоциируются трудности с засыпанием, неглубокий сон, снижение его продолжительности. Наконец, снижение активности СЕН и НАН ведет к нарушению норадреналин-зависимого синтеза мелатонина из серотонина [7]. В результате

падает тонус МЕН супрахиазмального ядра и появляется патологический ритм сон-бодрствование (или циркадианный ритм) [9].

Что же касается тревожных расстройств, представленных в МКБ-10 [8], то их патогенез определяется снижением активности одной или сразу двух тормозящих систем мозга, которые образуют СЕН и гамкергические нейроны (ГАН) (табл. 4).

При этом только со снижением активности СЕН связаны тревога и фобии, возникающие в различных ситуациях, а также стойкое избегающее поведение, характерные для агорафобии и социофобии. С аналогичным нарушением ассоциируются острый страх смерти, потери самоконтроля или сумасшествия (паническое расстройство) и беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения (генерализованное тревожное расстройство). Со снижением активности СЕН и/или ГАН связаны некоторые проявления генерализованного тревожного расстройства: моторное напряжение с суетливостью, головными болями напряжения, дрожью, невозможностью расслабиться; а также вегетативная гиперактивность (потливость, тахикардия или тахипноэ, эпигастральный дискомфорт, головокружение, сухость во рту). С аналогичным нарушением связаны различные приступы паники, характерные для тревожного расстройства.

В МКБ-10 существуют и другие психические и психосоматические расстройства, патогенез которых связан с изменением функций нейронов.

Так, со снижением активности СЕН, ГАН и повышением – ДАН сопряжены навязчивости (идеи, образы или влечения, действия и ритуалы) – обсессивно-компульсивное расстройство. Дефицит активности СЕН и НАН сопряжен с нарушением работы антиноцицептивных (обезболивающих) систем

**Активность нейронов при тревожных расстройствах\***

Активность нейронов	Симптомы	Их квалификация
СЕН↓	Тревога и фобии, связанные с широким кругом ситуаций, а также стойкое избегающее поведение	Агорафобия, социофобия
	Острый страх смерти, потери самоконтроля или сумасшествия	Паническое расстройство
	Беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения	Генерализованное тревожное расстройство
СЕН↓ или ГАН↓	Моторное напряжение с суетливостью, головными болями напряжения, дрожью, невозможностью расслабиться	Генерализованное тревожное расстройство
СЕН↓ или ГАН↓	Вегетативная гиперактивность: потливость, тахикардия или тахипноэ, эпигастральный дискомфорт, головокружение, сухость во рту	Генерализованное тревожное расстройство
СЕН↓ или ГАН↓	Приступы паники: 1) кардиальные с сердцебиением, болями в сердце, пульсацией сосудов, головокружением; 2) гипервентиляционные с учащенным дыханием, одышкой, чувством нехватки воздуха; 3) гастроинтестинальные атаки с дискомфортом в эпигастральной области, тошнотой, позывами на рвоту или дефекацию	Паническое расстройство

Примечания: \* – [3].

**Активность нейронов при других расстройствах\***

Активность нейронов	Симптомы	Их квалификация
СЕН↓ ГАН↓ ДАН↑	Тягостные идеи, образы или влечения, которые в стереотипной форме вновь и вновь приходят на ум больному. Навязчивые действия или ритуалы, которые представляют собой повторяющиеся вновь и вновь стереотипные поступки, не доставляющие внутреннего удовольствия и не приводящие к выполнению полезных задач.	Обсессивно-компульсивное расстройство
СЕН↓ НАН↓	Постоянная, тяжелая и психически угнетающая боль, которая полностью не может быть объяснена физиологическим процессом или соматическим расстройством, появляющаяся в сочетании с эмоциональным конфликтом или психосоциальными проблемами, которые могут быть расценены в качестве главной причины	Устойчивое соматоформное болевое расстройство, (хроническая боль)
	Разлитая костно-мышечная боль с наличием специфических болезненных точек или точек повышенной чувствительности, определяемых при ощупывании	Фибромиалгия

Примечания: \* – [23].

головного мозга. В результате формируются локализованная (постоянная, тяжелая) или разлитая костно-мышечная боль, которая диагностируется как устойчивое соматоформное болевое расстройство (хроническая боль) или фибромиалгия (соответственно).

Если теперь сопоставить данные табл. 1, 3–5, становится понятно, что механизмы действия антидепрессантов противодействуют изменениям функций нейронов, которые лежат в основе патогенеза перечисленных психических расстройств. Выявляются также очевидные корреляции между частотой механизмов действия (табл. 1) и встречаемостью нарушений активности нейронов (табл. 3–5). Выше уже упоминалось, что, чаще всего, антидепрессанты повышают активность СЕН. В то же время снижение их активности входит в патогенез всех (без исключения) перечисленных психических

расстройств. Существенно реже антидепрессанты влияют на НАН. Но и снижение активности этих нейронов свойственно более узкому кругу психических расстройств (некоторые типы нарушения настроения и психомоторная заторможенность при депрессиях, хроническая боль и фибромиалгия, патология циркадианных ритмов). Еще реже антидепрессанты влияют на ДАН. Впрочем, снижение активности этих нейронов встречается лишь при двух типах нарушений настроения у больных депрессиями.

Далее по частоте следуют механизмы действия антидепрессантов, направленные на снижение активности ГИН и АЦН. Но и повышение активности этих нейронов свойственно только нарушениям сна в структуре депрессий. И лишь один антидепрессант (агомелатин) влияет на МЕН. В то же время снижение активности этих нейронов наблюдается

только при одном из клинических проявлений нарушений сна (изменение ритма сон-бодрствование).

Сопоставление данных о патогенезе психических расстройств и механизмах действия антидепрессантов (табл. 1, 3–5) делает очевидным тот факт, что первые неселективные препараты (ТцА, СМА, ЧцА) были предназначены, прежде всего, для эффективного лечения больных в условиях стационара. В частности, ТцА и СМА за счет влияния на СЕН, НАН, ДАН, ГИН, АЦН обладают способностью терапевтического воздействия на все перечисленные выше психические расстройства<sup>2</sup>. К сожалению, одновременно возникают многочисленные побочные эффекты (табл. 2). Причем многие из них (особенно, связанные со снижением активности ГИН и АЦН) могут самым серьезным образом затруднить лечение больных в амбулаторных условиях. Как бы то ни было ТцА, СМА, ЧцА все реже используются в клинической практике. Например, в десятку самых «назначаемых» антидепрессантов в США входит лишь один неселективный антидепрессант – тразодон (СМА) [16]. Да и в нашей стране в аналогичной десятке есть только два таких препарата (ТцА: амитриптилин и кломипрамин) [20]. Представленные обстоятельства, по всей видимости, предопределили интерес к уменьшению числа нейронов, на которые влияют антидепрессанты. Причем эта тенденция характерна уже для ЧцА, которые обладают меньшим набором механизмов действия в сравнении с ТцА и СМА (табл. 1).

В дальнейшем создаются селективные антидепрессанты – СИОЗС, которые активизируют только СЕН (табл. 1). Причем этот выбор вполне понятен с позиций представленных данных о патогенезе психических расстройств. Все они в той или иной степени связаны со снижением активности СЕН (табл. 3–5). В результате антидепрессанты, действующие на эти нейроны, сохраняют определенный уровень эффективности. При этом они будут переноситься заведомо лучше, нежели неселективные препараты. Вот почему СИОЗС и сейчас представляют собой самую многочисленную и «успешную» группу антидепрессантов. По пять этих препаратов входят в десятку самых назначаемых в США (циталопрам, сетралин, флуоксетин, эсциталопрам, пароксетин) и в нашей стране (пароксетин, флувоксамин, эсциталопрам, сертралин, флуоксетин) [16, 20]. В то же время в публикациях широко представлено мнение о том, что СИОЗС недостает терапевтической эффективности при депрессиях или хронических болях [2, 22]. И это мнение вполне понятно, если принять во внимание современные представления о том, что при этих расстройствах изменяется активность не только СЕН (табл. 3–5).

<sup>2</sup> Следует, однако, иметь в виду, что не у всех у них есть соответствующие утвержденные показания.

Соответственно, вполне закономерно появляются новые неселективные антидепрессанты (СИОЗСН, НаССА) (табл. 1). У большинства из них (за исключением милнаципра) основной механизм действия направлен на активизацию СЕН и НАН. Если принять во внимание представленные данные о патогенезе психических расстройств (табл. 3–5), то это существенно повышает эффективность применения антидепрессантов при лечении депрессий и хронической боли. Более того, у некоторых из этих препаратов, по-видимому, есть вторичное фармакологическое свойство: способствовать активизации ДАН (венлафаксин в высоких дозах, милнаципра) (табл. 1). В результате терапевтические возможности венлафаксина при депрессиях выглядят еще более предпочтительными.

Очевидно также, что новые неселективные антидепрессанты синтезируются с учетом повышенных требований к переносимости для возможно более широкого использования в амбулаторной практике. В частности, все они (за единственным исключением – НаССА – мirtазапин) не снижают активности ГИН и АЦН (табл. 1). В результате СИОЗСН, НаССА все чаще используются в клинической практике. Так, в десятку самых «назначаемых» антидепрессантов в США входят дулоксетин и венлафаксин, а также его метаболит дезвенлафаксин [16]. Причем первый и последний препараты вообще применяются чаще других. К сожалению, в нашей стране новые неселективные антидепрессанты все еще за пределами десятки самых «назначаемых» [20].

С определенной долей условности<sup>3</sup> к новым неселективным антидепрессантам может быть отнесен и вортиоксетин, сравнительно недавно появившийся как в нашей стране, так и за рубежом. Действительно этот препарат, названный мультимодальным (ММА), обладает способностью повышать активность СЕН, НАН и ДАН, но не снижает эффективность работы ГИН и АЦН (табл. 1). Как бы то ни было, следствием влияния вортиоксетина на СЕН, НАН и ДАН является доказанная возможность его эффективного использования для лечения депрессий с любыми представленными выше типами нарушений настроения. Во всяком случае, этот антидепрессант в разных суточных дозах (5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг) изучался в 12 краткосрочных (6-, 8- и 12-недельных) и 1 долгосрочном исследовании, которые относились к рандомизированным, контролируемым, использующим двойной-слепой метод. Все эти работы включали больных с разными проявлениями большого депрессивного расстройства (американский аналог депрессивного эпизода в МКБ-10) [21]. И в 9 из 12 краткосрочных исследований вортиоксетин показал статистически значимое превосходство над плацебо. Что же касается долгосрочной работы, здесь также была показана высокая

<sup>3</sup> Смотри ниже

эффективность препарата. Так, частота рецидива депрессии на фоне длительного применения вортиоксетина была в два раза ниже, чем на фоне приема плацебо (13%vs26%) [14]. Наконец, эффективность антидепрессанта была продемонстрирована у пациентов с тревожными депрессиями [13].

Способность вортиоксетина повышать активность СЕН и НАН открывает перед препаратом перспективы его использования (конечно в случае утверждения показаний) при тревожных расстройствах, обсессиях и компульсиях, а также хронической боли (табл. 4, 5). Причем в клинических исследованиях этот антидепрессант уже продемонстрировал свою эффективность при генерализованном тревожном расстройстве. В частности, мета-анализ четырех краткосрочных исследований показал значимое превосходство вортиоксетина над плацебо, особенно у пациентов с тяжелой формой этого расстройства [19].

Вместе с тем, вортиоксетин отличается как от новых неселективных антидепрессантов, так и от любых других, своей способностью увеличивать активность ГИН и АЦН [12]. В результате антидепрессант не ухудшает внимание и память (как ТцА, СМА, ЧцА), не является нейтральным по отношению к этим функциям (как СИОЗС, СИОЗСН, НаССА), но обладает самостоятельным прокогнитивным действием [12]. Он обусловлен тем, что активизация ГИН и АЦН приводит к развитию эффектов, обратных тем, которые наблюдаются при снижении функций этих нейронов (сонливость, падение уровня бодрствования, ухудшение памяти и внимания) (табл. 2). Так вортиоксетин повышает уровень бодрствования, активного внимания и способен улучшать запоминание.

В частности эффективность вортиоксетина в отношении когнитивных симптомов у больных депрессиями оценивалась в двух исследованиях – у взрослых (средний возраст менее 65 лет) [18] и у пожилых (средний возраст – 70,6 лет) [17]. При этом антидепрессант продемонстрировал превосходство над плацебо в тестах, характеризующих как показатели памяти, так и исполнительные функции (скорость обработки информации и концентрацию внимания) [21]. Причем в последнем случае вортиоксетин действовал значительно лучше, чем препарат сравнения – дулоксетин, чья эффективность оказалась на уровне плацебо. Важным результатом проведенных исследований является подтверждение самостоятельного характера прокогнитивного эффекта. Оказалось, что он не связан с антидепрессивными свойствами вортиоксетина [16]. В частности, улучшение когнитивных показателей было в равной степени характерно и для пациентов, у которых симптомы депрессии не редуцировались [18].

Очевидно, что способность к активизации ГИН и АЦН явно улучшает переносимость препарата у работающих и/или учащихся пациентов, а также пожилых больных. Вполне возможно, что включение

рассматриваемых механизмов в спектр фармакологических свойств антидепрессантов отражает начало нового – четвертого – этапа их эволюции. При этом будут пытаться синтезировать препараты, сочетающие эффективность с переносимостью в условиях складывающегося информационного общества, в котором большинство работающих занято производством, хранением, переработкой и реализацией информации. Кроме того, новые антидепрессанты должны соответствовать и современным демографическим тенденциям, связанным с со старением населения, а также увеличением доли лиц старше 65 лет среди обращающихся за медицинской помощью [5].

Подводя теперь итог проведенному анализу, следует указать, что современные представления о нейрональных аспектах патогенеза психических расстройств хорошо соотносятся с данными о механизмах действия антидепрессантов. Во всяком случае, с помощью этих представлений легко понять, почему одни фармакологические свойства у этих препаратов встречаются реже, а другие чаще. Кроме того, появляется возможность рационального подхода к классификации этапов эволюции антидепрессантов. Очевидно, что на каждом таком этапе доминировали препараты, механизм действия которых обеспечивал эффективность (неселективные препараты), переносимость (селективные препараты), эффективность и переносимость (новые неселективные препараты). Наконец, становится понятно, почему одни антидепрессанты используются все чаще и чаще, а другие все реже.

Таким образом, современные представления о патогенезе психических расстройств никак не отнесешь к гипотезам, лишенным практического смысла. Тем более, что представленные в настоящей статье данные легко могут использоваться в клинической практике для подбора антидепрессантов. Для этого необходимо лишь уточнить наличие определенных симптомов (или расстройств). Затем с помощью табл. 3–5 оценить участие в их патогенезе определенных нейронов и выбрать из табл. 1 антидепрессант, который будет лучше всего соответствовать клинической картине и условиям проведения лечения. Принципиально важно, что такой подход к выбору препаратов вполне пригоден и для новых лекарственных средств, которые сравнительно недавно появились в клинической практике.

Завершая статью, следует остановиться на ограничениях проведенного анализа. Так, в настоящей публикации не учитывали некоторые важные аспекты механизма действия антидепрессантов, связанные с их влиянием на ферменты, обеспечивающие обратный захват нейромедиаторов из межсинаптической щели обратно внутрь нейрона, или на рецепторы, осуществляющие «точную настройку» нервных клеток. Кроме того, с позиций представленных данных о патогенезе психических расстройств невозможно понять, почему некоторые

современные антидепрессанты не соответствуют вышеописанным признакам эффективности.

В частности, основной мелатониновый механизм агомелатина (МЭА) направлен, прежде всего, на купирование нарушений циркадианных ритмов (табл. 1). Однако, это фармакологическое свойство антидепрессанта даже не «перекрывает» всех аспектов патогенеза расстройств сна, которые наблюдаются при депрессиях (табл. 3). Кроме того, нарушения циркадианных ритмов явно не относятся к основным симптомам депрессии, и даже не входят в критерии их диагностики. Что же касается умерен-

ного влияния на НАН и ДАН, то этого механизма действия может быть в лучшем случае достаточно для лечения депрессий, протекающих с одним из трех упоминавшихся выше типов нарушения настроения. Более того, агомелатин не влияет на СЕН, а, следовательно, с позиций представленных данных о патогенезе психических расстройств обладает очень узким спектром действия. В этой ситуации требуются дальнейшие исследования, направленные на выявление значимых соотношений между патогенезом психических расстройств и механизмами действия препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волев Б.А. К вопросу о классификации психических расстройств в кардиологии (дискуссионные аспекты статьи Дробижев М.Ю., Кикта С.В., Мачильской О.В. «Кардиопсихиатрия. Проблема перевода»). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(2):81-83. DOI:10.15829/1728-8800-2017-2-81-83
2. Данилов Д.С. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):66–74.
3. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В. Патогенетическая фармакотерапия фобических тревожных расстройств и состояний, обусловленных стрессом. Профилактическая медицина. 2013;16(4): 34-39.
4. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В., Антохин Е.Ю. Между депрессией и фибромиалгией: судьба антидепрессанта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(4): 114-120. DOI:10.17116/jnevro20161164114-120.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. Москва, 2005.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата бринелликс <http://www.lundbeck.com/upload/ru/files/pdf/instructions/brin.pdf>.
7. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина. <http://www.mif-ua.com/archive/article/12766>
8. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <http://znaniemed.ru/мкб/>
9. Полуэктов М.Г. Мелатонин и нарушения цикла «сон–бодрствование». <https://medi.ru/info/7052/>
10. Симбалта – официальная инструкция по применению. [https://medi.ru/instrukciya/simbalta\\_4716/](https://medi.ru/instrukciya/simbalta_4716/)
11. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. Под ред. В.Н. Краснова, 2008.
12. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. Социальная и клиническая психиатрия 2016;26(4): 84-96.
13. Baldwin D.S., Florea I., Jacobsen P.L., Zhong W., Nomikos G.G. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. *J Affect Disord.* 2016 Dec;206:140-150. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.015.
14. Boulenger J.P., Loft H., Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J. Psychopharmacol.* 2012;26(11):1408–1416. doi: 10.1177/0269881112441866.
15. Greenslit N.P., Kaptchuk T.J. Antidepressants and advertising: psychopharmaceuticals in crisis. *Yale J Biol Med.* 2012 Mar;85(1):153-8.
16. Hrenchir T. 10 Most-Prescribed Antidepressant Medications. <http://www.newsmax.com/Health/Health-Wire/most-prescribed-antidepressant-medications/2015/09/02/id/673123/>
17. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. 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.
18. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014;17(10):1557–1567. doi:10.1017/S1461145714000546.
19. Pae C.U., Wang S.M., Han C., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S., Serretti A. Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2015 May;64:88-98. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.017.
20. PrIndex: Мониторинг назначений лекарственных препаратов врачами. [http://healthcare.ipsos-comcon.ru/specialisations/syndicated\\_studies/prindex](http://healthcare.ipsos-comcon.ru/specialisations/syndicated_studies/prindex)
21. Sanchez C., Asin K.E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015;145:43–57. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.07.001.
22. Sharma H., Santra S., Dutta A. Triple reuptake inhibitors as potential next-generation antidepressants: a new hope? *Future Med. Chem.* 2015;7(17):2385-406. doi: 10.4155/fmc.15.134.
23. Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application.* – 3 nd ed. Cambridge University Press, 2008. – 1117 P.

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ПАТОГЕНЕЗ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ. В ЧЕМ СООТВЕТСТВИЯ?

М.Ю. Дробижев, А.А. Овчинников, С.В. Кикта

Связь активности нейронов (серотониновых – СЕН, норадреналиновых – НАН, дофаминовых – ДАН, гистаминовых – ГИН, ацетилхолиновых – АЦН и мелатониновых – МЕН) и симптомов психических расстройств нередко отрицается или считается недоказанной гипотезой. Сравнивали данные об активности СЕН, НАН, ДАН, ГИН, АЦН и МЕН при разных психических расстройствах с влиянием антидепрессантов на нейроны. Показано, что антидепрессанты противодействуют изменениям активности СЕН, НАН, ДАН, ГИН, АЦН и МЕН. Чем чаще меняется активность нейронов при психических расстройствах, тем чаще на эти нейроны действуют антидепрессанты (СЕН>НАН>ДАН>ГИН>АЦН>МЕН). Первые антидепрессанты действовали на СЕН, НАН, ДАН, ГИН, АЦН (неселективные) и были эффективны при разных психических расстрой-

ствах (депрессии, тревога, фобии, обсессии, компульсии, хронические боли). Однако такой механизм действия сопряжен с побочными эффектами. Затем появляются селективные антидепрессанты, действующие преимущественно на СЕН. Они стали менее эффективными, но более переносимыми. Современные неселективные антидепрессанты – это попытка совместить эффективность при разных расстройствах с переносимостью. Одним из таких препаратов является вортиоксетин, повышающий активность СЕН, НАН, ДАН, ГИН, АЦН. Представленные данные могут использоваться для подбора антидепрессантов у больных психическими расстройствами.

**Ключевые слова:** психические расстройства, нейроны, антидепрессанты, эффективность, переносимость.

## MECHANISMS OF ACTIONS OF ANTIDEPRESSANTS AND PATHOGENESIS OF PSYCHIATRIC DISORDERS. WHAT IS CONFORMITIES?

M.Yu. Drobizhev, A.A. Ovchinnikov, S.V. Kikta

The association of the activity of neurons (serotonin – CEN, noradrenaline – NAN, dopamine – DAN, histamine – GIN, acetylcholine – ACN and melatonin – MEN) and symptoms of mental disorders is often denied or considered unproven hypothesis. Data on the activity of CEN, NAN, DAN, GIN, ACN, and MEN were compared for various mental disorders with the effect of antidepressants on neurons. It is shown that antidepressants counteract the changes in the activity of CEN, NAN, DAN, GIN, ACN, and MEN. The more often the activity of neurons changes with mental disorders, the more often antidepressants act on these neurons (CEN> NAN>DAN>GIN>ACN>MEN). The first antidepressants acted on SEN, NAN, DAN, GIN, ACN (non-selective)

and were effective in various mental disorders (depression, anxiety, phobias, obsessions, compulsions, chronic pains). However, this mechanism of action is associated with side effects. Then there are selective antidepressants, acting mainly on the CEN. They have become less effective, but more tolerable. Modern non-selective antidepressants are an attempt to combine efficacy in various mental disorders with tolerability. One of these drugs is vortioxetine, which increases the activity of CEN, NAN, DAN, GIN, ACN. Presented data can be used to select antidepressants in patients with mental disorders.

**Keywords:** mental disorders, neurons, antidepressants, efficacy, tolerability.

---

**Дробижев Михаил Юрьевич** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ «Здоровое сердце» ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; e-mail: dmyu2001@mail.ru

**Овчинников Александр Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии Новосибирского государственного медицинского университета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; e-mail: anat1958@mail.ru

**Кикта Сергей Викторович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением по оказанию психоневрологической и наркологической помощи ФГБУ «Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ»; e-mail: kikta@pudr.ru