

<https://orcid.org/0009-0006-6331-2396>

UDC 616-089-053:610.08

## ДЕПРЕССИЯ И АНТИДЕПРЕССАНТЫ

*Istamov Mirmuhsinjon Bahodirovich*

*Bukhara State Medical Institute*

*Abu Ali Ibn Sino Bukhara State Medical Institute*

*Assistant of the Department of Psychiatry*

*Narcology and Medical Psychology Bukhara, Uzbekistan*

## DEPRESSION AND ANTIDEPRESSANTS

**Резюме.** Обзор посвящен современным антидепрессантам. Показаны мишени этих препаратов на уровне их взаимодействия с нейронами центральной нервной системы. Особое внимание уделяется побочным эффектам и отдаленным последствиям фармакологического вмешательства в эмоциональное состояние человека.

**Ключевые слова:** антидепрессанты, норадреналин, серотонин, дофамин, эффекты побочные, риск суицидальный, теория моноаминовая.

**Summary.** The review is devoted to up-to-date drugs for depression treatment. Their targets have been shown to exist at the level of central nervous system neurons. Special attention has been paid to the side effects and delayed consequences of their interference in the emotional state of a person.

**Keywords:** antidepressants, noradrenalin, serotonin, dopamine, side effects, suicide risk, monoamine theory.

В настоящее время антидепрессанты – один из стремительно развивающихся классов лекарств. Депрессия – это болезнь урбанизированного, материально благополучного общества, что гарантирует фармацевтическим компаниям быструю окупаемость расходов.

Поиск и изобретение новых антидепрессантов подогревается не только финансовыми соображениями, но и новыми данными (например, обнаруженным влиянием интерлейкинов (или цитокинов), образующихся при воспалительном процессе, на протекание депрессии, а также снижением показателя эффективности антидепрессантов при масштабных исследованиях). Так, масштабное исследование, в котором изучались преимущественно новейшие препараты (бупропион, циталопрам, миртазапин, сертралин и др.), выявило практически полное отсутствие разницы эффективности лечения депрессии между ними. При этом последующие исследования показали, что 30–50% пациентов, принимавших антидепрессанты, практически никак не помогли в лечении [19]. За время курса приема антидепрессантов у больных, как правило, формировалось привыкание, снижалась их эффективность [20]. В целом, согласно клиническим исследованиям, примерно треть принимающих антидепрессанты достигали полной ремиссии, трети больных они помогли, при том, что постоянно оставалась вероятность рецидива, а оставшейся трети – нет.

Проблема депрессий становится одной из центральных проблем в психиатрической и общемедицинской практике [1, 2, 5, 6, 11, 14]. Она оказывает существенное влияние на социальнопсихологические и экономические аспекты жизни общества. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), депрессией страдают более 120 млн человек во всем мире. Сообщается, что примерно каждый третий человек хотя бы раз в жизни перенес депрессивный эпизод. Депрессия диагностируется врачами общемедицинской практики только у 40% пациентов, страдающих этим расстройством. Из них лишь 10–15% назначается терапия антидепрессантами. В настоящее время ключевая роль в оптимизации

медицинской помощи больным депрессиями принадлежат врачам общемедицинской практики [19, 22, 27, 28]. Распространенность депрессий в популяции людей в мире колеблется от 2 до 10%, при этом сообщается, что мы вступили в век меланхолии [38, 39]. Риск развития депрессии в течение жизни у женщин составляет 40%, у мужчин – 25%. По прогнозу ВОЗ, к 2020 году депрессия будет занимать 2-е место после ИБС среди заболеваний, приводящих к инвалидности. У большинства больных происходит снижение качества жизни [44]. На основании мета-анализа 31 исследования была определена усредненная доля депрессий, которая составила: в населении – 10,7%, в соматическом стационаре – 27,1% и в психиатрическом стационаре – 43,0% [37, 38]. При этом распространенность большой депрессии в населении составляет 4%, среди амбулаторных пациентов в общемедицинской практике – около 8% и у пациентов общесоматических стационаров – около 13%. По литературным данным, частота депрессивных состояний в соматических стационарах составляет от 5 до 57% [38]. В среднем принято считать, что депрессивными расстройствами страдают 25,5% больных общесоматического стационара, то есть каждый пятый пациент. Причем в структуре депрессивных расстройств преобладают нозогенные психогенные депрессии (45,5%) и реактивные психогенные депрессии (21,2%), а также депрессии с дистимией (14,3%), эндогенные депрессии (13,8%) и сосудистые депрессии (5,8%) [10, 37].

Рядом авторов отмечается тесная связь депрессий с соматическими заболеваниями [7, 15, 16, 31]. Так, депрессия провоцирует соматическое заболевание (ИБС, артериальная гипертензия, диабет, псориаз, экзема); усугубляет течение соматического заболевания (амплификация соматических, болевых, астенических, вегетативных симптомокомплексов, нарушения сна, диспноэ); осложняет лечение соматического заболевания; снижает уровень участия пациента в лечебном процессе и реабилитационных программах; увеличивает длительность пребывания в соматическом стационаре; негативно влияет на степень трудоспособности; повышает уровень смертности; повышает риск самоубийств.

Депрессия всегда опасна, так как часто заканчивается суицидными попытками или завершённым суицидом

[17, 19, 20, 21, 24, 34, 35].

Суицидальный риск очень высок при депрессиях у соматических больных. Суицидальный риск у больных СПИДом в 20 раз превышает таковой в общей популяции. Сообщается, что 86% самоубийств у больных раком приходится на терминальные стадии заболевания. Многими авторами отмечается негативное влияние депрессии на работоспособность. Так, доля больных многопрофильного стационара со второй группой инвалидности от числа всех пациентов с депрессией составляет 32,3%, а от числа всех пациентов стационара – 20,4%. Кроме того, происходит достоверное снижение качества жизни у больных с депрессией по сравнению с контрольной группой. По качеству жизни больные депрессией занимают третье место после больных, перенесших инсульт и страдающих сахарным диабетом. У больных сахарным диабетом, исходно страдающих депрессией, за 10 лет частота коронарной патологии в 3 раза выше, чем у пациентов без депрессии. По данным проспективного исследования детей с сахарным диабетом 1-го типа, риск развития ретинопатии связан с длительностью сахарного диабета, общей длительностью периодов неудовлетворительного контроля над глюкозой крови и общей длительностью большой депрессии. Кроме того, показатели смертности у больных с депрессией, перенесших острый инфаркт миокарда, в 3 раза выше, чем у больных без депрессии [7, 12, 42].

Современным принципом терапии антидепрессантами является приоритет безопасности с минимизацией побочных эффектов и осложнений. Известно, что трициклические антидепрессанты плохо переносятся больными при длительном приеме в связи с побочными эффектами. В настоящее время считается перспективным назначение антидепрессантов длительными курсами до 12 месяцев и более. Кратковременная интенсивная терапия в условиях стационара показана при эндогенной и (или) эндогенноморфной депрессии. Выбор адекватного

антидепрессанта определяется, главным образом, структурными особенностями депрессии: соотношением тревоги и тоски, преобладанием заторможенности или моторного беспокойства. При легких депрессивных состояниях (ситуационная, соматогенная депрессия) наиболее эффективна краткосрочная антидепрессивная терапия. Делают ставку на щадящую тактику терапии с предпочтением средств с наименее выраженными побочными эффектами. Поддерживающая терапия, как правило, должна проводиться при высоком риске рецидива депрессии. При этом осуществляется многомесячная терапия антидепрессантами с сохранением возможности социального функционирования больного

[19, 25, 26, 28, 31, 40, 45].

Количество лекарств, относящихся к классу антидепрессантов, включает сотни препаратов. В зависимости от химического строения и механизма действия различают несколько групп или поколений антидепрессантов [27, 41].

Сразу оговоримся, что расхожее обывательское употребление термина «депрессия» – некорректно. Депрессия – это не плохое настроение, не горе, не подавленность и не усталость. Все вышеперечисленное – симптомы депрессии, но не ее суть [12].

Классическое определение депрессии предполагает наличие депрессивной триады [13]. Первым ее компонентом является ангедония – снижение способности получать удовольствие: то, что раньше нравилось человеку, перестает нравиться и радовать: ни сон, ни еда, ни секс, ни достижения в карьере – ничто не вызывает эмоционального подъема, ничто не является субъективно значимым и желательным.

Второй компонент – это нарушения мышления. Причем не те нарушения мышления, которые бывают при шизофрении, а характерные именно для депрессии. Например, снижение темпа мышления. Кроме того, превалируют паттерны

мышления, отличающиеся пессимистичностью суждений, их самообвиняющим характером.

Третий компонент – двигательная заторможенность: пациент двигается тяжело, медленно и неохотно.

### **Различают два основных вида течения депрессии:**

а) *астено-депрессивный синдром* (апатическая, или тоскливая, депрессия) – депрессия на фоне апатии, инертности, ухудшения когнитивных функций. В этом случае пациент нуждается еще и в психостимулирующем воздействии, поэтому специалист назначает антидепрессанты со стимулирующим эффектом, которые называются «тиморетики» (от греч. *thymos* – душа, *ereto* – раздражать);

б) *тревожно-депрессивный синдром* (тревожная депрессия) – депрессия на фоне ворчливости, злобы, фобий различного содержания. В этом случае необходимо обеспечить еще и седативное действие, что достигается с помощью так называемых тимолептиков (от греч. *leptos* – тонкий, нежный).

Принято считать, что депрессия напрямую связана с недостатком серотонина и норадреналина [12, 23, 36, 37]. По крайней мере, препараты, увеличивающие уровень этих нейромедиаторов за счет воздействия на их обратный захват, высвобождение или разрушение, улучшают состояние пациентов. Напротив, лекарства, снижающие содержание серотонина и норадреналина, усугубляют течение заболевания.

Основным скоплением норадренергических нейронов (нейронов, которые в качестве средства передачи сигнала используют норадреналин) является так называемое голубоватое пятно (*locus coeruleus*). Оно является частью ретикулярной формации и расположено в стволе мозга на уровне моста. Основная функция голубоватого пятна – определять, на что будет обращено внимание: на внешние стимулы или на внутренние ощущения [23]. Кроме того, оно играет важную роль в процессах познания и контроле настроения. Если вспомнить, что для депрессии

характерно снижение когнитивных способностей, ухудшение способности к произвольной концентрации внимания, а также неадекватное настроение [13], то станет понятно, почему голубоватое пятно имеет значение в этиологии и лечении депрессии.

Аксоны его нейронов восходят к верхним слоям коры больших полушарий, гиппокампу, миндалине, перегородке, стриатуму, коре мозжечка. Нисходящие проекции идут в спинной мозг к симпатическим и мотонейронам.

При этом одна из проекций в префронтальную кору головного мозга отвечает за регулирование настроения [23]; проекция в лимбическую систему влияет на эмоции, энергичность, усталость и психомоторную активность; проекция в мозжечок может быть ответственна за регуляцию моторной активности и наличие или отсутствие тремора.

Норадренергические нейроны оснащены пре- и постсинаптическими рецепторами,  $\alpha$ - и  $\beta$ -подтипы которых формируют обширный дивергент, представленный  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ -,  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ -,  $\beta 3$  адренорецепторами [23]. В то время как постсинаптические  $\alpha 1$ - и  $\beta 1$ -рецепторы обеспечивают передачу сигнала, пресинаптические  $\alpha 2$ -рецепторы регулируют высвобождение нейромедиатора по принципу обратной отрицательной связи: когда в синаптической щели норадреналина слишком много, он связывается с этими рецепторами, и его высвобождение притормаживается [17]. Следовательно, антагонисты пресинаптических  $\alpha 2$ -рецепторов усиливают норадренергическую передачу.

Серотонинергические нейроны, использующие в качестве нейромедиатора серотонин, группируются в стволе мозга: в варолиевом мосту и ядрах шва. Проекция этих нейронов в кору влияет на настроение [23]. Проекция в базальные ядра влияет на движения, а также на obsessions и compulsions (именно поэтому антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) применяют для лечения obsessive-compulsive disorder).

Проекции в лимбическую систему связаны с тревожностью и паникой (особую роль в этом играют рецепторы 5HT<sub>2A</sub> и 5HT<sub>2C</sub>); проекции в гипоталамус – с регуляцией аппетита и пищевого поведения (СИОЗСы используют и для лечения булимии за счет воздействия на рецепторы 5HT<sub>3</sub>); проекции в промежуточный мозг ответственны за бессонницу (часто бывает при депрессии), главную роль здесь играют рецепторы 5HT<sub>2A</sub>; проекции в спинной мозг ответственны за возникновение эректильной дисфункции (частый побочный эффект от приема СИОЗС наряду со снижением либидо).

Рецепторная палитра серотонинергических нейронов также представлена пре- и постсинаптическими рецепторными структурами. К первым относятся 5HT<sub>1A</sub> и 5HT<sub>1D</sub>. Ко вторым, соответственно, 5HT<sub>1A</sub> (один и тот же вид рецептора может быть и пре- и постсинаптическим), 5HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub> и 5HT<sub>4</sub> [23].

Пресинаптические рецепторы, как и в случае норадренергических нейронов, выполняют функцию обеспечения обратной отрицательной связи: когда серотонина в синаптической щели становится много, его молекулы связываются с пресинаптическими рецепторами, и нейрон притормаживает высвобождение нейромедиатора и передачу импульса.

Нельзя не сказать, что эта обратно-отрицательная регуляция может быть очень жесткой: в то время как пресинаптические рецепторы 5HT<sub>1D</sub> только тормозят высвобождение серотонина, пресинаптические рецепторы 5HT<sub>1A</sub> полностью останавливают ее. Следовательно, антагонисты 5HT<sub>1D</sub>-рецепторов могут стимулировать серотонинергическую передачу.

Удивительно, но серотонинергические нейроны имеют в качестве пресинаптических не только серотонинергические, но и норадренергические  $\alpha_2$ -рецепторы [23]. Это означает, что уровень норадреналина влияет на высвобождение не только его самого, но и на высвобождение серотонина. Следовательно,

антагонисты  $\alpha 2$ -рецепторов увеличивают не только норадренергическую, но и серотонинергическую передачу. Именно так работает миртазапин.

И, наконец, дофамин. В настоящее время установлена связь депрессии с наличием дефицита дофаминергической передачи. Агонисты (или частичные агонисты) дофаминовых рецепторов могут быть полезны для лечения депрессивных состояний [1]. Существуют свидетельства того, что при депрессии повышается плотность D2-рецепторов [3], что тоже указывает на то, что их агонисты или ингибиторы обратного захвата дофамина могут быть полезны при депрессии. Кроме того, лекарства, повышающие уровень дофаминергической передачи, помогают при апатии [4], а также при абулии, которая характерна для некоторых депрессивных пациентов.

Теперь перейдем к анализу препаратов, применяемых в терапии депрессивных состояний. Они подразделяются на несколько групп.

### 1. Ингибиторы MAO

MAO – моноаминоксидаза – фермент, играющий роковую роль в судьбе нейромедиаторов-моноаминов. Как известно, определенная часть этих мессенджеров, высвобожденных в синаптическую щель, захватывается обратно пресинаптической мембраной и упаковывается в везикулы. Неупакованные молекулы расщепляются с помощью MAO. Следовательно, ингибирование фермента приводит к увеличению содержания нейромедиаторов и повышает уровень передачи сигнала. Важно, что ингибиторы MAO повышают одновременно серотонинергическую, дофаминергическую и норадренергическую передачу, что и объясняет их высокую эффективность [23].

Различают два типа MAO: MAO-A и MAO-B. Они довольно похожи (аминокислотные последовательности этих белков совпадают на 70%), но отличаются по своим функциям. MAO-A расщепляет адреналин, норадреналин, серотонин, гистамин, дофамин, а также многие фенилэтиламиновые и

триптаминовые ПАВ, в то время как жертвой MAO-B становятся фенилэтиламин и дофамин [20]. Следовательно, варьируя тип ингибируемой моноаминоксидазы, можно селективно воздействовать на уровень нейромедиаторов.

Первый антидепрессант из группы ингибиторов MAO (ипрониазид) был открыт вполне случайно [63]: изначально предполагалось применять его для лечения туберкулеза, но вскоре стала очевидной его способность оптимизировать настроение пациентов [23]. В настоящее время ипрониазид не используется из-за высокой токсичности и большого количества побочных эффектов, на его место пришли новые, более современные и совершенные лекарства. По своим фармакологическим свойствам они делятся на обратимые и необратимые, селективные и неселективные.

Обратимые ингибиторы MAO (ИМАО) связываются с MAO и образуют относительно короткоживущие химические комплексы, которые со временем распадаются, после чего фермент снова обретает способность выполнять свою функцию. Необратимые ингибиторы связываются с ним очень прочно и лишают молекулу MAO способности расщеплять соответствующие вещества навсегда (пока не будут синтезированы новые молекулы, которые не успели связаться с необратимым ИМАО) [23].

Селективные ИМАО связываются с каким-то определенным типом MAO (MAO-A или MAO-B), неселективные, соответственно, связываются со всеми типами. К числу первых относится ниаламид, являющийся антидепрессантом-стимулятором. Вторые представлены моклобемидом, ингибирующим MAO-A, не влияющим на уровень дофамина и являющимся препаратом-стимулятором. Наиболее известные ИМАО – моклобемид, пиразидол, инказан. Следует отметить, что сегодня этот класс антидепрессантов используется сравнительно редко из-за высокого риска побочных эффектов. Эти эффекты неизбежно сопряжены с широким спектром фармакологических изменений, индуцируемых ИМАО [12, 23, 30, 33, 34].

Помимо того, проблемой является необходимость соблюдения специфической *тираминовой диеты*. Особенно жестко ее стоит придерживаться в случае приема неселективных необратимых ИМАО. Дело в том, что одновременный прием ИМАО и продуктов, богатых тирамином, может привести к быстрому развитию гипертонического криза (так называемый *cheese effect*). При диете стоит избегать употребления таких продуктов, как сыры, молоко, копчености (включая рыбу), бобовые, вино, водка, пиво и продукты, содержащие пивные дрожжи, а также пряности и печенье.

Но и это не последние сложности. ИМАО плохо сочетаются с рядом лекарственных средств из-за подавления ряда ферментов печени, а это и обезболивающие, и препараты против кашля и простуды, и антиастматические, и антигистаминные и другие препараты [12].

## 2. Ингибиторы обратного захвата моноаминов

### *Трициклические антидепрессанты*

Этот класс препаратов обязан своим названием трем кольцевым структурам, формирующим химический облик применяемых веществ. Все трициклики ингибируют обратный захват моноаминов: одних в большей, других в меньшей степени – зависит от конкретного препарата [23].

Трициклические антидепрессанты впервые были синтезированы примерно в то же время, что и ИМАО, и тоже стали антидепрессантами по совместительству: из них пытались создать антипсихотик и получили имипрамин (первый трициклический антидепрессант). Результаты применения разочаровали: шизофреники, которым его давали, не демонстрировали уменьшения симптомов самой шизофрении, зато показывали улучшение в отношении симптомов депрессии, которая часто ей коморбидна [23, 44].

Как было сказано выше, трициклики блокируют обратный захват нейромедиаторов, чем и обусловлен их терапевтический эффект. Однако это еще не

все: помимо блокировки обратного захвата, все трициклики производят, по крайней мере, одно из следующих воздействий: блокируют либо мускариновые холинергические рецепторы, либо гистаминовые рецепторы, либо  $\alpha$ 1-адренергические рецепторы. Этот аспект работы трицикликов определяет характерные для них побочные эффекты – гипотензию (блокировка адренорецепторов), тошноту, сухость во рту, ухудшение зрения, трудности при мочеиспускании (блокировка холинорецепторов), головокружение и проблемы с памятью (блокировка гистаминовых рецепторов ЦНС). Типичные представители – имипрамин, amitриптилин, кломипрамин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. – М., 2004. – 416 с.
2. Авруцкий Г.Я. Неотложная помощь в психиатрии. – М., 1979. – 191 с.
3. Авруцкий Г.Я., Вовин Р.Я., Личко А.Е., Смулевич А.Б. Биологическая терапия психических заболеваний. – М., 1976. – 312 с.
4. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М., 1988. – 528 с.
5. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. 2-е изд., перераб. и доп. – Ростов н/Д, 1997. – 576 с.
6. Бажин А.А. Применение психотропных препаратов в психиатрии и наркологии. 2-е изд., испр. и доп. – СПб, 2004. – 64 с.
7. Бек А., Раш А., Шо Б., Эмери Г. Когнитивная терапия депрессии. – СПб, 2003. – 304 с.
8. Белоусов Ю.В., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М., 1997. – 531 с.

9. Блейхер В.М. Ранняя диагностика психических заболеваний. – Киев, 1989. – 288 с.
10. Бобров А.С. Эндогенная депрессия. – Иркутск, 2001. – 384 с.
11. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина. – М., 1999. – 376 с.
12. Бурназян Г.А. Психофармакотерапия. – Ереван, 1985. – 344 с.
13. Гельдер М., Гэт Д., Мейо Р. Оксфордское руководство по психиатрии. – М., 1999. – 300 с.
14. Груле Г., Юнг Р., Майер-Гросс В., Мюллер М. Клиническая психиатрия. – М., 1967. – 832 с.