

УДК 616.895

Патогенетические механизмы антиноцицептивной активности антидепрессантов

©2020. Ю.М. Шайдеггер¹, И.В. Доровских^{2*}, Т.А. Павлова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского
Министерства здравоохранения Российской Федерации

² 1586-й Военный клинический госпиталь Министерства обороны Российской Федерации

* e-mail: ig.dorovskih@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.06.2020 г.

После доработки 26.06.2020 г.

Принята к публикации 29.06.2020 г.

В статье предпринята попытка обобщить известные на сегодняшний день патогенетические механизмы антиноцицептивных эффектов наиболее широко применяемых антидепрессантов, осветить данные, полученные при изучении экспериментальных моделей различных болевых расстройств на лабораторных животных, и результаты клинических исследований в группах пациентов как с коморбидной болевой симптоматикой, так и с болевой симптоматикой различного генеза без наличия выраженных аффективных расстройств. Приведены результаты доказательных исследований противоболевой активности ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН и препаратов с особым рецепторным механизмом действия. Рассмотрено участие различных нейротрансмиттеров – серотонина, дофамина, норадреналина, мелатонина, энкефалинов, ГАМК, глутамата, аденозина и пр. – в реализации противоболевого эффекта антидепрессантов. Освещены наиболее распространенные побочные эффекты антидепрессантов указанных групп, которые являются частой причиной отказа пациентов от лечения. С учетом рассмотренных особенностей терапии коморбидных пациентов с болевым синдромом, даны рекомендации по выбору препарата не только согласно выраженности его антидепрессивного и антиноцицептивного действий, но и возможного развития нежелательных явлений долгосрочной терапии. Особого внимания в данном аспекте заслуживают новые группы антидепрессантов с альтернативным механизмом действия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антиноцицептивные эффекты; антидепрессанты; эндогенная опиоидная система; коморбидная патология; ТЦА; СИОЗС; СИОЗСН; агомелатин

DOI: 10.17816/phf34802/2713-153X-2020-2-2-70-83

СОКРАЩЕНИЯ:

АД – антидепрессанты;

ТЦА – трициклические антидепрессанты;

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;

СИОЗСН – селективные тингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина;

РКИ – рандомизированные контролируемые испытания;

МОР – μ -опиатные рецепторы;

НЯ – нежелательные явления;

ВАШ – визуальная аналоговая шкала;

ХГБН – хроническая головная боль напряжения;

ГБН – головная боль напряжения.

ВВЕДЕНИЕ

Помимо общеизвестных, собственно антидепрессивных, терапевтических эффектов, ряд современных антидепрессантов обладает выраженными антиноцицептивными свойствами, т. е. способностью тормозить деятельность болевой системы [1–4]. У разных классов АД эти свойства обеспечиваются различными рецепторными механизмами действия.

Очень высокий процент коморбидности психических, наркологических, неврологических и болевых расстройств и взаимное их отягощение [5–8] заставляют учитывать нейрорецепторный профиль действия АД, а также нейрофизиологический механизм его воздействия на передачу болевых сигналов. Это особенно важно, если речь идет о выборе антидепрессантов для коморбидного пациента.

Помимо коморбидности аффективных и алгических расстройств, необходимо помнить и о маскированных депрессиях. Тех, в которых широко представленная болевая симптоматика (цефалгии, дорсалгии, фибромиалгии, артралгии) преобладает над собственно аффективной [9].

По данным научной литературы, антиноцицептивные свойства антидепрессантов имеют общие особенности. Во-первых, противоболевые эффекты АД проявляются гораздо раньше его непосредственно антидепрессивного действия. Во-вторых, доза, необходимая для реализации эффективной анальгезии, зачастую значительно ниже той, что требуется для достижения антидепрессивного эффекта [3, 4, 10, 11].

Это означает, что анальгетический и антидепрессивный эффекты АД независимы друг от друга и реализуются за счет различных нейрофизиологических механизмов. Механизмы различаются в различных группах антидепрессантов, но могут иметь отличия и внутри каждой группы. Некоторые АД имеют уникальные механизмы реализации как антидепрессивного, так и противоболевого эффектов.

В данном обзоре мы постараемся систематизировать имеющиеся в профильной литературе данные о современных антидепрессантах с позиции патогенетических механизмов их воздействия на болевую симптоматику.

1. Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов

К данной группе относятся имипрамин, amitриптилин, кломипрамин и другие препараты. Трициклические антидепрессанты длительное время считались «золотым стандартом» терапии депрессий. Однако побочные эффекты, зачастую столь же ярко выраженные, как и антидепрессивные, заметно ограничивают их применение [12, 13].

Для ТЦА характерно быстрое развитие антиноцицептивного эффекта, причем при относительно небольших дозах и до воздействия на аффективную сферу [14], что обеспечивается механизмами как центрального, так и периферического действия.

Во-первых, анальгетический эффект трициклических антидепрессантов обусловлен их воздействием на се-

ротонинергические и норадренергические нейротрансмиттерные системы. В пользу этого говорят результаты экспериментальных работ: антиноцицептивный эффект ТЦА у лабораторных животных снижался в присутствии антагонистов серотонина и норадреналина [15].

Во-вторых, имеются данные о влиянии трициклических антидепрессантов на эндогенные опиоидные механизмы. При длительном использовании ТЦА, в частности amitриптилина, у лабораторных животных повышался уровень лейэнкефалина и мет-энкефалина в спинном мозге и гипоталамусе [16], а также энкефалиноподобная иммунореактивность в стриатуме и прилежащем ядре головного мозга крыс [17].

Противоболевые эффекты ТЦА ингибируются применением блокаторов опиоидных рецепторов (наллоксоном) и, наоборот, усиливаются при применении ингибиторов распада энкефалинов [18, 19].

Помимо этого, механизм анальгезии ТЦА связывают и с ингибированием обратного захвата аденозина [19, 20], что объясняется следующими факторами:

- аденозин задействован в реализации противоболевых эффектов [21];
- совместное применение кофеина и amitриптилина частично нейтрализовало антиноцицептивный эффект АД [22].

1.1. Имипрамин

Помимо вышеуказанных противоболевых механизмов действия, общих для всего класса ТЦА, в ряде работ показано, что в антиноцицептивном действии имипрамина задействованы α_1 -адренорецепторы, 5-HT(3) и 5-HT(2) рецепторы головного мозга [23, 24]. В эксперименте, проведенном на модели висцеральной боли у крыс, выявлено, что за антиноцицептивный эффект имипрамина также ответственны $\alpha(2A)$ -/ $\alpha(2C)$ -адренорецепторы и 5-HT₂/5-HT₄-рецепторы [25].

Имеются доказательства того, что противоболевые эффекты имипрамина достигаются опосредованно через опиоидную систему. Так, в работе Zarrindast MR, et. al [26] показано, что имипрамин дозозависимо индуцировал анальгетические эффекты морфина. Продемонстрировано ингибирование роста толерантности к морфину у мышей, ранее развивших толерантность к опиоидному анальгетику.

1.2. Amitриптилин

Amitриптилин, как и ряд других ТЦА, блокируют натриевые каналы периферических нервов, что может способствовать их антигипертензивной эффективности [27]. Также он как при однократном, так и при длительном применении демонстрирует выраженный антиноцицептивный налоксон-обратимый эффект [28] и показывает высокую селективность к к-опиоидным рецепторам [3]. Помимо этого, антиноцицептивное действие amitриптилина обусловлено блокадой глутаматных NMDA-рецепторов и ингибированием обратного захвата аденозина, который последовательно активизирует аденозиновые рецепторы на сенсорных терминалах нерва [29].

1.3. Кломипрамин

Некоторые авторы указывали на возможную роль гистамина нейронов и тучных клеток в обеспечении обезболивающего действия кломипрамина [30]. В работе Kostadinov ID, et al. [31] высказано предположение, что выраженное антиноцицептивное действие кломипрамина в отношении термической и механической модели боли у грызунов связано с модуляцией кломипраминами рецепторов серотонина подтипов 5-HT₂ и 5-HT₃. В свою очередь антагонист 5-HT_{1A}-рецепторов увеличивал максимальный антиноцицептивный эффект кломипрамина в модели невропатической боли [32].

В исследовании Gatch MB, et al. [33] показано, что комбинация кломипрамина со слабым агонистом μ -рецепторов (MOR) – налбуфином – оказывала более выраженный антиноцицептивный эффект, чем при применении только агониста MOR.

В исследовании Ansuategui M, et al. установлено, что противоболевые эффекты кломипрамина реализуются за счет потенцирования эндогенной опиоидной системы и частично за счет дальнейшей активации или потенцирования ранее активированных норадренергических путей, участвующих в механизмах контроля болевой информации [34].

К настоящему времени накоплена обширная доказательная база эффективности ТЦА при различных патологиях. Очевидно, что они являются «золотым стандартом» в терапии стойкой невропатической боли [35–37]. Для amitriptilina, по результатам большинства рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), для пациентов с постгерпетической невралгией и полиневропатией (особенно – диабетической невропатией) существуют доказательства уровня 1 [35]. У пациентов с невропатической болью центрального генеза (вследствие инсульта, повреждения спинного мозга и рассеянного склероза) для ТЦА имеются доказательства уровня 2 [38].

Несмотря на то, что ТЦА, по-видимому, являются наиболее эффективными антиноцицептивными препаратами при стойких болевых состояниях, их применение ограничивается, как правило, необходимостью стационарных условий. Особенно это актуально при развернутых, рефрактерных тяжелых депрессиях, особенно отягощенных болевой симптоматикой. Невысокий профиль переносимости и необходимость тщательного титрования дозы являются основными ограничениями их применения в клинической практике [10]. Особенно нежелательным является назначение ТЦА в амбулаторной практике, так как выраженные нежелательные явления (НЯ) могут иметь отрицательные последствия и даже дискредитировать терапию антидепрессантами [39].

2. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

На сегодняшний день данная группа АД представлена следующими препаратами (в хронологическом порядке их выхода на рынок): флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам и его S-энантиомер – эциталопрам [12].

Доклинические исследования показали, что некоторые СИОЗС (например, флувоксамин) способствуют высвобождению глутамата и действуют как агонисты σ_1 -рецепторов [40]. Последние, в свою очередь, широко представлены в центральной нервной системе, где, помимо областей, связанных с памятью и эмоциями, локализируются в зонах, имеющих отношение к ноцицепции (periaкведуктальное серое вещество, серое вещество спинного мозга) [3].

Ardid D, et al., исследовавшие противоболевые эффекты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на животных моделях, показали, что препараты данной группы оказались более эффективны при термической боли [41]. Авторы предположили, что СИОЗС реализуют свои противоболевые эффекты в большей степени за счет супраспинальных механизмов. В частности, они способствуют высвобождению пролактина, который обеспечивает эйфорию и отвлекает внимание от боли.

2.1. Флуоксетин

На животных моделях флуоксетин показал способность связываться с MOR. С этим, вероятно, связаны его антиноцицептивные эффекты [42].

В работе Ghorbanzadeh B, et al. имеются указания на механизмы реализации локального противоболевого эффекта флуоксетина при местных воспалительных состояниях [43].

Nache G, et al. пришли к выводу, что снижение термической аллодинии в модели хронического стресса у мышей напрямую связано с влиянием препарата на тревожно-депрессивное состояние у животных [44].

2.2. Сертралин

Есть данные, свидетельствующие о довольно быстром (в течение первого месяца) терапевтическом ответе на применение сертралина при маскированных депрессиях, которые сопровождаются хроническим болевым синдромом [45]. Однако имеющиеся в литературе данные о применении сертралина при болевой симптоматике разнородны и не позволяют сделать выводы о его эффективности.

Так, при назначении его женщинам с хроническими болями в области малого таза не было отмечено каких-либо существенных улучшений [46]. На небольшой выборке пациентов с диабетической полинейропатией (без сопутствующей аффективной патологии) сертралин в высоких дозах показал значительное снижение средних оценок по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [47]. При хронической головной боли напряжения (ХГБН) процентное снижение частоты головной боли не было значимым, однако было зарегистрировано достоверное снижение количества потребления анальгетиков в неделю [48].

2.3. Пароксетин

Предполагается, что противоболевые эффекты пароксетина могут реализовываться путем воздействия на опиатную систему [49]. Это подтверждает работа Duman EN,

et al. В ней показано, что анальгетический эффект пароксетина нивелировался блокатором опиоидной системы налоксоном [50].

При сравнении противоболевых эффектов СИОЗС (пароксетина и эсциталопрама) и габапентина у больных диабетической невропатией был продемонстрирован сходный антальгический эффект обеих групп препаратов (50% в группе СИОЗС и 51% в группе габапентина). При этом лучшая переносимость и удовлетворенность лечением выявлена в группе СИОЗС. Это позволило авторам сделать вывод, что СИОЗС не являются препаратами первой линии, но в силу меньшего количества НЯ по сравнению с ТЦА и противосудорожными препаратами могут быть предложены как препараты выбора при лечении диабетической полинейропатии [51].

2.4. Флувоксамин

В работе Schreiber S, et al. флувоксамин продемонстрировал дозозависимый антиноцицептивный эффект, который был опосредован неопиоидным механизмом действия [52].

2.5. Циталопрам и эсциталопрам

Антиноцицептивный эффект при длительном применении циталопрама связывают с увеличением плотности кальциевых каналов L-типа, которая ингибируется применением нифедипина [53]. В исследовании Thériault O, et al. [54] авторы пришли к выводу, что анальгетический эффект циталопрама и других СИОЗС может быть частично связан с блокадой натриевых каналов. Авторы одного из литературных обзоров в данной области пришли к выводу, что в целом эффективность применения циталопрама для уменьшения хронической боли мала или отсутствует вообще. Проявляется только его опосредованное влияние на эмоциональную составляющую боли/зуда [55].

3. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗСН)

Данная группа на сегодняшний день представлена несколькими препаратами: венлафаксин, дулоксетин и милнаципран.

В целом АД с двойным механизмом действия оказывают более выраженные антальгические эффекты за счет вовлеченности двух нейромедиаторов в механизмы контроля боли. Они уменьшают восприятие боли за счет активации нисходящей системы серотонинергической и норадренергической ингибиции, а также путем увеличения количества норадреналина и серотонина в синаптической щели как на супраспинальном, так и на спинномозговом уровнях [10, 56]. Внутригрупповые различия между данными препаратами определяются соотношением обратного захвата нейротрансмиттеров. В то время как милнаципран блокирует обратный захват серотонина и норадреналина с равным сродством, дулоксетин обладает 10-кратной, а венлафаксин – 30-кратной селективностью в отношении серотонина [57].

3.1. Венлафаксин

Кроме описанного выше участия моноаминергической системы в противоболевой активности препарата, в ис-

следовании Ide S, et al. показано, что венлафаксин оказывает воздействие на опиоидную систему, а именно на μ -рецепторы [58]. Этим авторы объясняют также и более высокую антидепрессивную активность препарата [59]. При изучении действия венлафаксина в дозе 75 мг/сут у мужчин с функциональной болью в груди к исходу 4-й недели лечения исследователи зафиксировали выраженное уменьшение болевого синдрома более чем у половины участников [60]. В кохрейновском обзоре шести исследований, проведенном Gallagher HC, et al., в общей сложности 460 пациентов с невропатической болью получали венлафаксин. При этом статистически значимое уменьшение болевой симптоматики было зафиксировано в четырех исследованиях. Тем не менее, авторы указали на ряд методологических ограничений, а также на наличие НЯ при приеме венлафаксина. Они пришли к выводу, что препарат не имеет особых преимуществ по сравнению с существующими методами лечения невропатической боли [61].

По результатам одного из РКИ, изучавшего эффективность венлафаксина и имипрамина у пациентов с болезненной формой полиневропатии, оба АД продемонстрировали сходную эффективность [62].

В одной из отечественных работ авторы оценивали эффективность венлафаксина при хронической ежедневной головной боли и эпизодической мигрени. Было продемонстрировано уменьшение выраженности аллодинии, что приводило к выраженному клиническому облегчению состояния пациентов и сокращению приема анальгетиков [63].

3.2. Дулоксетин

Дулоксетин не имеет каких-либо особенностей патогенетических механизмов анальгезии.

Farshchian N, et al. изучали влияние венлафаксина в точной дозировке 37,5 мг и дулоксетина в суточной дозировке 30 мг на индуцированную химиотерапией периферическую невропатию. К исходу 4-й недели терапии в группах венлафаксина и дулоксетина степень выраженности периферической невропатии значимо снизилась. Снижение во второй группе было более значительным ($p < 0,05$) [64].

В работе Arnold LM, et al. при фибромиалгиях (ФМ) в результате назначения дулоксетина в диапазоне терапевтических доз от 60 до 120 мг/сут его противоболевой эффект у женщин превышал таковой у плацебо, независимо от наличия или отсутствия сопутствующих аффективных нарушений. Повышение дозы дулоксетина увеличивало выраженность НЯ, но не противоболевого эффекта [65].

В двойном слепом 12-недельном исследовании Wernicke JF, et al. пациенты с диабетической периферической невропатической болью без коморбидной депрессии были рандомизированы на лечение дулоксетином 60 мг/сут, 120 мг/сут или плацебо. В обеих группах пациентов, получающих дулоксетин, противоболевое действие развилось уже на 1-й неделе терапии. При этом препарат не оказывал влияния на течение диабета, что позволило авторам сделать выводы о высокой эффективности и без-

опасности применения его при лечении диабетической периферической невропатической боли [66].

Дулоксетин в дозировке 30 мг/сут показал выраженную антиноцицептивную эффективность при хорошей переносимости в качестве дополнительной терапии у пациентов с постинсультным болевым синдромом [67].

В одной из новых работ [68] показано, что дулоксетин эффективен, наравне с прегабалином, при лечении невропатической боли у больных раком легких.

В исследовании А.Д. Соловьевой и соавторов применение дулоксетина в дозе 60 мг/сут в течение восьми недель приводило к значимому снижению частоты и интенсивности болевого синдрома, а также повышению порога ноцицептивного рефлекса у больных с хроническими психогенными кардиалгиями, что способствовало улучшению качества жизни пациентов [69].

В работе Т.Г. Вознесенской с соавторами на протяжении шести недель изучалась клиническая эффективность монотерапии дулоксетином в дозировке 60 мг/сут у пациентов с хроническими болями в нижней части спины. У 90% пациентов значимо ($p < 0,05$) снизился уровень боли, что сопровождалось улучшением эмоционального статуса, нормализацией сна и повышением качества сна и жизни [70].

Другими отечественными авторами получены положительные результаты применения дулоксетина при невропатических болевых синдромах в сочетании с депрессией [71].

В последних рекомендациях Европейской ассоциации неврологических обществ (EFNS) такие антидепрессанты, как венлафаксин и дулоксетин (а также рассмотренный выше амитриптилин), рассматриваются как препараты первой линии для лечения болевых синдромов при диабетической невропатии, ФМ, хронической головной боли напряжения и постгерпетической невралгии на основании базы с уровнем доказательности А [3]. В качестве препаратов второй линии венлафаксин и амитриптилин с уровнем доказательности В рекомендованы для профилактического лечения мигрени [72].

3.3. Милнаципран

Согласно одной из гипотез, обезболивающий эффект милнаципрана может зависеть от прямой модуляции препаратом NMDA-глутаматных рецепторов (без воздействия на AMPA-глутаматные) в дорсальных рогах спинного мозга [73].

Кроме того, реализация противоболевых эффектов препарата возможна и за счет его воздействия на эндогенную опиоидную систему [74]. В литературе не удалось найти убедительных доказательств выраженного противоболевого эффекта милнаципрана, несмотря на дополнительные механизмы антиноцицептивного действия.

В кохрейновском обзоре, проведенном Derry S, et al., показано, что милнаципран оказывает лишь умеренную анальгетическую активность у пациентов с ФМ и демонстрирует дозозависимые НЯ и синдром отмены [75].

В более позднем обзоре эффективности антиноцицептивного действия милнаципрана при невропатических болевых состояниях тем же коллективом авторов не было найдено никаких доказательств его эффективности [76].

4. Препараты с преимущественным воздействием на норадренергическую систему

Широко известен вклад норадренергической системы мозга в реализацию антиноцицептивных эффектов. Недавние исследования невропатической боли на животных моделях показали, что норадреналин чрезвычайно важен для подавления передачи боли.

Во-первых, повышение уровня норадреналина в спинном мозге путем ингибирования его обратного захвата непосредственно подавляет невропатическую боль через α_2 -адренорецепторы.

Во-вторых, повышение уровня норадреналина действует на Locus coeruleus (голубое пятно) и улучшает функцию нарушенной нисходящей норадренергической тормозной системы [11]. Через α_2 -адренорецепторы норадреналин тормозит проведение ноцицептивных импульсов как на сегментарном (спинной мозг), так и стволовом уровнях [77].

Антиноцицептивное действие норадреналина и агонистов α_2 -адренорецепторов при их интратекальном введении реализуется также путем ингибиции выделения проболевых нейромедиаторов (в частности, субстанции P) из ноцицептивных терминалей [78].

В ряде работ отмечено, что анальгетическое действие сильнее всего проявляется у АД со смешанной рецепторной или преимущественно норадренергической активностью [11, 79, 80]. К данной группе препаратов относятся томоксетин, атомоксетин, ребоксетин. Однако к настоящему времени единственным СИОЗН, одобренным FDA и EMEA в качестве АД, является ребоксетин, который не зарегистрирован в РФ и не рассматривается в данном обзоре.

5. Норадренергические и специфические серотонинергические АД (миртазапин)

Особенность противоболевого эффекта миртазапина продемонстрирована в исследованиях Schreiber S, et al. Доказано воздействие миртазапина на опиоидную систему через μ - и κ -рецепторы [59, 81]. В работах других авторов данные эффекты подтверждены блокадой антиноцицептивных эффектов миртазапина при применении налоксона [82, 83].

Закономерно ожидать, что препараты, воздействующие на эндогенную опиоидную систему, помимо антиноцицептивных и мощных антидепрессивных свойств, могут иметь преимущества и в рамках комплексного лечения опиоидной зависимости. В работе Graves SM, et al. на модели опиоидной зависимости у крыс было показано, что миртазапин способен смягчать проявления абстиненции [84]. По результатам проведенного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования миртазапин,

в отличие от плацебо, показал снижение частоты, интенсивности и продолжительности приступов ГБН [85]. Авторы научного обзора возможности применения миртазапина у пациентов с ФМ пришли к выводу, что препарат может быть эффективен для снижения интенсивности боли, улучшения сна и качества жизни у пациентов, ранее не получавших терапию [86].

6. Препараты четырехциклической структуры (миансерин)

Механизм антидепрессивного действия миансерина, по всей вероятности, связан с блокадой α -адренергических рецепторов и некоторых подтипов рецепторов серотонина (в первую очередь 5-HT₂), а также со стимуляцией выброса норадреналина при слабой ингибиции его обратного захвата [87].

На экспериментальных моделях был доказан аффинитет миансерина к опиоидным κ 1-, κ 3- и μ -рецепторам. Продемонстрировано его сродство преимущественно к κ - и δ -рецепторам [88].

Полученные данные позволяют предположить эффективность миансерина в комплексном лечении пациентов с опиоидной зависимостью. Однако в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Herman I, et al. получены противоречивые результаты. Пациенты с опиоидной зависимостью, которым на этапе детоксикации был назначен миансерин, демонстрировали снижение как интенсивности, так и продолжительности синдрома отмены по сравнению с группой плацебо. Однако они чаще прекращали свое участие в исследовании [89].

Проводя сравнительное исследование антиноцицептивного и противозудного эффектов трех АД (тианептин, циталопрам, миансерин) у пациентов с ХПН и болевыми синдромами (хроническая скелетно-мышечная боль и/или хроническая головная боль), авторы выявили, что для мужчин миансерин оказался наиболее эффективным обезболивающим препаратом. Гендерные различия в эффективности препарата четко выражены: 67% среди мужчин против 24% среди женщин [90].

Неоднозначные результаты представленных клинических исследований подтверждают необходимость дальнейшего изучения антиноцицептивных свойств препарата.

7. Препараты с преимущественным воздействием на дофаминергическую систему

Дофамин играет важную роль в ноцицептивной передаче. В нескольких работах было описано его прямое обезболивающее действие [91]. Однако единственный АД с двойным влиянием на систему переноса норадреналина и дофамина, не воздействующий на серотонинергическую систему – бупропион, – в настоящее время не применяется на территории РФ [92].

8. Антагонисты рецепторов серотонина (тразодон)

Zhang R, et al. на экспериментальных моделях выявили, что при введении антагониста рецептора 5-HT₁ анальгетический эффект тразодона у грызунов снижался. Это позволило авторам сделать вывод, что препарат является

неспецифическим агонистом 5-HT₁ и его противоположной эффект связан с нисходящими путями серотонинергической нейротрансмиссии [93].

Имеются данные, что тразодон может воздействовать и на эндогенную опиоидную систему. В исследованиях на лабораторных животных препарат оказывал противоположный эффект путем воздействия на MOR. Причем данный эффект блокировался введением налоксона и метерголина (неселективного ингибитора серотонина). Совместное введение препарата с различными агонистами опиоидных рецепторов заметно усиливало антиноцицепцию [94]. Эти данные доказывают возможность применения тразодона при лечении некоторых болевых синдромов, а также в рамках комплексного лечения опиоидной зависимости.

В более поздних исследованиях эти же авторы изучали эффекты тразодона и миансерина у мышей со сформированной опиоидной зависимостью. Оба препарата в отдельности в равной степени значительно ослабляли симптомы абстиненции в животных моделях. Однако их комбинированное применение не давало большего эффекта. Исследователи призывают с осторожностью использовать препараты, влияние которых на опиоидную систему не вполне изучено, в программах медикаментозной детоксикации, если целью является полный отказ от опиатов [95].

В клинических исследованиях применения тразодона у пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией установлено, что применение препарата в низких дозах (50 или 100 мг/сут) уменьшает или полностью снимает невропатическую боль. Противоболевое действие развивается быстрее, чем при использовании ТЦА, что можно объяснить селективным ингибированием серотонина [96].

Применение препарата для монотерапии при ФМ не показало выраженного эффекта. Тразодон снимал боль незначительно, однако был эффективен в отношении сопутствующих симптомов, таких как утренняя скованность, общая слабость, нарушения сна. Авторы предположили, что в этом случае препарат может назначаться в составе комбинированной терапии [97].

9. Специфический серотонинергический АД – вортиоксетин

Данный препарат оказывает действие путем прямой модуляции различных серотониновых рецепторов. Он является антагонистом рецепторов 5-HT₃, 5-HT_{1D} и 5-HT₇, рецепторов 5-HT_{1A} и частичным агонистом рецепторов 5-HT_{1B}.

Известно, что блокада рецептора 5-HT₃ приводит к повышению уровня серотонина, дофамина, норадреналина, ацетилхолина и гистамина в префронтальной коре и гиппокампе – зонах, вовлеченных в патогенез депрессии [98]. В исследованиях на животных вортиоксетин приводил к повышению внеклеточного уровня всех пяти вышеуказанных нейромедиаторов в зонах, связанных с депрессией, включая префронтальную кору и гиппокамп. Таким образом, данный препарат способен оказывать мультимодальное действие [99].

Противоболевые эффекты вортиоксетина, очевидно, осуществляются за счет антагонизма к 5-HT₃ рецепторам, которые модулируют противоболевую активность серотонина, возникающую в ответ на повреждение нерва. Таким образом, в условиях серотонинергической гиперактивности, как это происходит при невропатической боли, вортиоксетин, эффективно блокируя 5-HT₃ рецепторы, оставляет подавляющее большинство 5-HT₇ рецепторов незанятыми и доступными для активации серотонином [100].

Помимо модуляции серотонинергической системы, вортиоксетин обладает внутренней антиоксидантной активностью и противовоспалительными эффектами, что также является немаловажным механизмом сдерживания невропатической боли [101].

К настоящему моменту имеется сравнительно небольшое количество публикаций об антиноцицептивных эффектах данного препарата. В работе Zuena AR, et al. на модели невропатической боли у мышей вортиоксетин показал анальгетическую активность, неотличимую от таковой у венлафаксина. Препарат повышал болевые пороги у мышей с механическим сдавлением нерва без изменения двигательной активности [100].

В открытом пилотном исследовании Adamo D, et al. на малой выборке пациентов (N=13) оценивалась эффективность препарата при терапии аффективных нарушений, ассоциированных с симптомом жжения во рту. У пациентов наблюдалось статистически значимое улучшение показателей по шкале ВАШ и общего индекса оценки боли, а также по шкалам Гамильтона для оценки депрессии и тревоги и Питтсбургскому индексу качества сна. Исходя из этого, авторы сделали выводы, что при лечении данной патологии препарат эффективен в качестве как первой линии терапии, так и второй линии – для пациентов, которые ответили на терапию лишь частично или сообщали о развитии НЯ на предыдущих этапах лечения [102].

10. Агонисты рецепторов мелатонина MT₁ / MT₂ (агомелатин)

По данным научной литературы, реализация противоболевого эффекта агомелатина осуществляется посредством эндогенной опиоидной системы через его воздействие на μ -, δ - и κ -подтипы опиоидных рецепторов.

Эту гипотезу подтвердило использование антагонистов соответствующих рецепторов, которое нивелировало противоболевую активность агомелатина во всех используемых парадигмах ноцицептивного теста у лабораторных животных [103]. В этой же работе исследователи пришли к выводу о том, что антиноцицептивная активность препарата связана как со спинномозговыми, так и с супраспинальными механизмами, а также может осуществляться за счет периферически опосредованного антиноцицептивного эффекта.

В работе Chenaf C, et al. показано, что обезболивающие эффекты агомелатина опосредованы мелатонинергическими и 5-HT_{2C} рецепторами, а также, хотя агомелатин не имеет никакого сродства к ним, α_2 -адренорецепторами [104].

Повышение уровня синаптических катехоламинов в реализации противоболевых эффектов агомелатина описывается в работе Aydin TN, et al. Антиаллодинический потенциал агомелатина при невропатической боли у крыс, страдающих сахарным диабетом, подавлялся введением неселективных антагонистов α - и β -адренорецепторов [105]. Эти результаты свидетельствуют о том, что антиалгетическое воздействие агомелатина на невропатическую боль опосредуется за счет повышения уровня катехоламинов, а также взаимодействием с α - и β -адренорецепторами.

К настоящему моменту имеется достаточное количество работ, подтверждающих антиноцицептивные эффекты применения агомелатина в случае ФМ, невропатической боли, мигрени [106]. Впервые клинический случай успешного ведения пациента с ФМ, у которого на фоне терапии агомелатином отмечались как редукция симптомов депрессии, так и снижение интенсивности болевого синдрома, был описан в 2013 году в работе Medina Ortiz O. [107].

В проспективном открытом пилотном исследовании Calandre EP, et al. у пациентов с более мягким течением ФМ, отягощенной аффективными нарушениями, агомелатин уменьшал симптомы депрессии, в несколько меньшей степени влиял на интенсивность боли и тяжесть течения ФМ, практически не влиял на сон, а терапия не сопровождалась НЯ [108].

В 12-недельном открытом исследовании Bruno A, et al. изучалась эффективность и безопасность агомелатина для лечения первичной ФМ у 15 женщин [109]. По итогам клинической оценки к исходу 12-й недели терапии наблюдалась статистически значимая ($p < 0,05$) редукция как болевой, так и аффективной (депрессия, тревога) симптоматики. При этом препарат хорошо переносился пациентками. Не отмечалось нейроэндокринных НЯ: клинических симптомов гиперпролактинемии, увеличения массы тела и сексуальных дисфункций.

В обзоре, проведенном отечественными авторами, показано, что, в отличие от агомелатина, имеющего благоприятный нейроэндокринный профиль, большинство препаратов из групп ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН вызывают нейроэндокринные и метаболические побочные эффекты, что затрудняет их длительное применение [110].

В обзоре результатов исследований за 2006–2016 годы рассматривались коморбидность и этиологическое сходство ФМ и биполярных аффективных расстройств (БАР). Ввиду высокого процента их коморбидности, авторами было рекомендовано проведение адекватного психиатрического скрининга на наличие БАР у пациентов с ФМ и аффективными симптомами с целью ограничения назначения им АД. В качестве альтернативного лечения данной патологии был рекомендован агомелатин [111].

Guglielmo R, et al. сообщили о двух случаях успешного лечения пациентов с мигренью (один из пациентов страдал коморбидной депрессией, а второй не имел сопутствующих заболеваний), получавших агомелатин в дозе 50 мг/сут [112].

Результаты клинических исследований антиноцицептивных эффектов агомелатина широко освещены в отечественной литературе. В работе Г.Р. Табеевой с соавторами установлено, что на фоне трехмесячной терапии агомелатином у пациентов с мигренью отмечались не только снижение выраженности депрессивной симптоматики и нормализация ночного сна, но и снижение степени влияния головной боли на общее состояние и качество жизни (индекс HIT-6), уменьшение времени нетрудоспособности, связанной с головной болью, а также повышение индекса эффективности терапии мигренозного приступа. Все это было связано со значимым снижением частоты мигренозных атак (с $7,4 \pm 2,4$ до $3,8 \pm 1,4$ в мес; $p=0,025$), их длительности (с $38,0 \pm 14,1$ до $24,0 \pm 6,1$ час; $p=0,018$) и интенсивности (по ВАШ) [113].

В исследовании Л.Г. Турбиной изучалось влияние агомелатина на течение мигрени. Отмечалось снижение частоты мигренозных приступов, уменьшение их средней продолжительности и интенсивности боли по ВАШ [114].

В исследовании А.А. Сарановым эффективности агомелатина в терапии пациентов с рассеянным склерозом и сопутствующими первичными цефалгиями (мигрень, ГБН) и депрессией отмечалось не только снижение выраженности депрессии по шкале Бека, но и существенное сокращение продолжительности как мигренозных приступов, так и ГБН [115].

ВЫВОДЫ

Представленный обзор литературы демонстрирует разнообразие патогенетические механизмы противоболевых эффектов антидепрессантов различных групп. Однако следует учитывать, что у коморбидных пациентов, как правило, помимо болевого синдрома, выражены и симптомы психических расстройств. Такие больные проходят длительный и безрезультативный путь диагностического поиска на этапе до обращения за психиатрической помощью и требуют последующего длительного лечения. Это зачастую отягощается их высокой чувствительностью к НЯ, развивающейся при применении АД, и, как следствие, низкой приверженностью к психофармакотерапии. Исходя из этого, для данной группы пациентов наиболее предпочтительным является выбор антидепрессантов, имеющих не только доказанный противоболевой эффект, но и максимально благоприятный профиль переносимости.

Очевидно, что АД двойного и мультимодального действия (ТЦА, СИОЗСН) обладают более выраженным обезболивающим действием, чем препараты, которые избирательно ингибируют обратный захват только одного из этих нейротрансмиттеров.

В группе СИОЗСН наибольшее количество клинических исследований антиноцицептивной активности при различном спектре коморбидной болевой па-

тологии (ФМ, ГБН, мигрень, невропатическая боль) имеется в отношении венлафаксина и дулоксетина. Наряду с amitриптилином, эти препараты рассматриваются как препараты первой линии для лечения болевых синдромов при диабетической невропатии, ФМ, хронической головной боли напряжения и постгерпетической невралгии.

Большое количество АД из различных групп (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН, милнаципран, миансерин, агомелатин) реализуют свое антиноцицептивное действие через эндогенную опиоидную систему. Это может дать определенное преимущество в рамках комплексной терапии опиоидной зависимости, особенно на ранних этапах купирования опиоидного абстинентного синдрома. Однако на отдаленных этапах лечения необходим четкий мониторинг приверженности к терапии во избежание нецелевого применения препаратов, нарастания толерантности и с целью отслеживания НЯ.

Противоболевая эффективность ряда АД доказана и для пациентов с болевой симптоматикой различного генеза без наличия выраженных аффективных расстройств. В таких случаях допустимо адъювантное назначение АД с антиноцицептивной целью. Выбор АД должен осуществляться с учетом возможных НЯ, удобного режима дозирования, межлекарственных взаимодействий, а также прочих мишеней воздействия АД (диссомнические, когнитивные нарушения). Например, это могут быть препараты с мультимодальным (вортиоксетин) или альтернативным (агомелатин) механизмом действия. В случаях коморбидности аффективных и болевых расстройств препаратами выбора на сегодняшний день также являются ТЦА, СИОЗСН, вортиоксетин, агомелатин.

Учитывая длительность антидепрессивной терапии, которая невозможна без хорошей приверженности пациента, при выборе АД больным как с аффективными расстройствами, так и с коморбидной патологией необходимо руководствоваться, помимо тщательной оценки клинической картины основного заболевания и эффективности назначаемого препарата, профилем его переносимости, в том числе и нейроэндокринным. Прием препаратов из групп ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН сопряжен с развитием ряда НЯ терапии. Причем наиболее частой причиной отказа пациентов от лечения являются именно нейроэндокринные побочные эффекты, такие как повышение массы тела, развитие лекарственной гиперпролактинемии и сексуальные дисфункции.

С учетом перечисленных особенностей терапии коморбидных пациентов с болевым синдромом целесообразным представляется применение препаратов с альтернативным механизмом действия (агомелатин), которые имеют не только доказанный антиноцицептивный эффект, но и наиболее безопасный, в том числе нейроэндокринный, профиль по сравнению с АД других групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jennings L. Antidepressants. In: Grossberg G, Kinsella L, editors. *Clinical Psychopharmacology for Neurologists*. Cham: Springer, 2018; 45–71.
2. Крылов, В. И. Антидепрессанты в общемедицинской практике. Эффективность и безопасность терапии / В. И. Крылов // ФАРМиндекс-Практик. – 2003. – № 5. – С. 22–32.
3. Свистильник, Р. В. Специфические эффекты антидепрессантов и влияние их на опиоидную систему: дополнительные возможности / Р. В. Свистильник // Рациональна Фармакотерапія. – 2017. – Т. 45 – № 4. – С. 86–96.
4. Макаров С.А. Антидепрессанты в лечении боли / С. А. Макаров, М. В. Чурюканов, В. В. Чурюканов // Российский журнал боли. – 2016. – Т. 51 – №3–4. – С. 74–84.
5. Петелин, Д. С. Хроническая боль и психические расстройства (обзор литературы). Психические расстройства в общей медицине. – 2019. – № 1. – С. 32–38.
6. IsHak WW, James DM, Mirocha J, et al. Patient-reported functioning in major depressive disorder. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7 (3): 160–9. DOI: 10.1177/2040622316639769.
7. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003; 63 (20): 2433–45. DOI: 10.1001/archinte.163.20.2433.
8. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain*. 2004; 111 (1-2): 77–83. DOI: 10.1016/j.pain.2004.06.002.
9. Смулевич, А. Б. Маскированные депрессии / А. Б. Смулевич // Психические расстройства в общей медицине. – 2012. – № 3. – С. 4–7.
10. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52 (1): 6–17. DOI: 10.1177/0091270010394852.
11. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18 (11): 2483. DOI:10.3390/ijms1811248.
12. Маслов, К. А. Антидепрессанты в России в современной клинической практике врача-психиатра. Вопросы прикладного практического применения / К. А. Маслов // Психиатрия и психотерапевтическая фармакотерапия. – 2020. – Т. 1. – № 22. – С. 16–22.
13. Кокин, И. В. Фармакокинетика и клиническая эффективность отечественных препаратов Амитриптилин и Флуоксетин: специальность 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / И.В. Кокин; Московская медицинская академия. – Москва, 2008. – 160 с.
14. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*. 1987; 37 (4): 589–596. DOI: 10.1212/wnl.37.4.589.
15. Sierralta F, Pinaridi G, Miranda HF. Effect of p-chlorophenylalanine and alpha-methyltyrosine on the antinociceptive effect of antidepressant drugs. *Pharmacol Toxicol*. 1995; 77 (4): 276–80. DOI:10.1111/j.1600-0773.1995.tb01027.x.
16. Hamon M, Gozlan H, Bourgoin S, et al. Opioid receptors and neuropeptides in the CNS in rats treated chronically with amoxapine or amitriptyline. *Neuropharmacology*. 1987; 6 (6): 531–9. DOI: 10.1016/0028-3908(87)90144-4.
17. De Felipe MC, De Ceballos ML, Gil C, Fuentes JA. Chronic antidepressant treatment increases enkephalin levels in n. accumbens and striatum of the rat. *Eur J Pharmacol*. 1985; 112 (1): 119–22. DOI: 10.1016/0014-2999(85)90247-x.
18. Onali P, Dedoni S, Olinas MC. Direct agonist activity of tricyclic antidepressants at distinct opioid receptor subtypes. *Pharmacol Exp Ther*. 2010; 332 (1): 255–65. DOI:10.1124/jpet.109.159939.
19. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *Psychiatry Neurosci*. 2001; 26 (1): 21–9.
20. Phillis JW, Wu PH. The effect of various centrally active drugs on adenosine uptake by the central nervous system. *Comp Biochem Physiol*. 1982; 72 (2): 179–87. DOI: 10.1016/0306-4492(82)90082-x.
21. Sawynok J. Adenosine receptor activation and nociception. *Eur J Pharmacol*. 1998; 347 (1): 1–11. DOI: 10.1016/S0014-2999(97)01605-1.
22. Esser MJ, Sawynok J. Caffeine blockade of the thermal antihyperalgesic effect of acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2000; 399 (2-3): 131–9. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00336-8.
23. Yokogawa F, Kiuchi Y, Ishikawa Y, et al. An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants. *Anesth Analg*. 2002; 95 (1): table of contents. DOI: 10.1097/00000539-200207000-00029
24. Otsuka N, Kiuchi Y, Yokogawa F, Masuda Y, Oguchi K, Hosoyamada A. Antinociceptive efficacy of antidepressants: assessment of five antidepressants and four monoamine receptors in rats. *Anesth*. 2001; 15 (3): 154–8. DOI: 10.1007/S005400170018.
25. İlkaya F, Bilge SS, Bozkurt A, et al. The antinociceptive effect of intravenous imipramine in colorectal distension-induced visceral pain in rats: the role of serotonergic and noradrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014; 122: 1–6. DOI: 10.1016/j.pbb.2014.02.017.
26. Zarrindast MR, Shaverdian S, Sahebgharani M. Effect of imipramine on tolerance to morphine antinociception in the formalin test. *Pharmacol Toxicol*. 2000; 87 (3): 131–7. DOI: 10.1111/j.0901-9928.2000.870306.x.
27. Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, Kaczorowski GJ, Martin WJ, Priest BT. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain*. 2007; 8 (4): 315–24. DOI: 10.1016/j.jpain.2006.10.001.

28. Ardid D, Guillaud G. Antinociceptive effects of acute and 'chronic' injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats. *Pain*. 1992; 49 (2): 279–87. DOI: 10.1016/0304-3959(92)90152-2.
29. Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewska E, Przewlocka B. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep*. 2013; 65 (6): 1611–1621. DOI: 10.1016/S1734-1140(13)71522-6.
30. Arrigo-Reina R, Chiechio S. Evidence of a key-role for histamine from mast cells in the analgesic effect of clomipramine in rats. *Inflamm Res*. 1998; 47 (2): 44–8. DOI: 10.1007/s000110050262.
31. Kostadinov ID, Delev DP, Kostadinova II. Antinociceptive effect of clomipramine through interaction with serotonin 5-HT₂ and 5-HT₃ receptor subtypes. *Folia Med (Plovdiv)*. 2012; 54 (4): 69–77. DOI: 10.2478/v10153-012-0008-2.
32. Ardid D, Alloui A, Brousse G, et al. Potentiation of the antinociceptive effect of clomipramine by a 5-HT_{1A} antagonist in neuropathic pain in rats. *Br J Pharmacol*. 2001; 132 (5): 1118–26. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703897.
33. Gatch MB, Negus SS, Mello NK. Antinociceptive effects of monoamine reuptake inhibitors administered alone or in combination with mu opioid agonists in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998; 135 (1): 99–106. DOI: 10.1007/s002130050490.
34. Ansuategui M, Naharro L, Feria M. Noradrenergic and opioidergic influences on the antinociceptive effect of clomipramine in the formalin test in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989; 98 (1): 93–6. DOI: 10.1007/BF00442012.
35. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging*. 1996; 8 (6): 459–76. DOI: 10.2165/00002512-199608060-00008.
36. Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment. *Neurology*. 1995; 45 (12 Suppl 9): 17–36. DOI: 10.1212/wnl.45.12_suppl_9.s17.
37. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *PsychiatryNeurosci*. 2001; 26 (1): 30–6.
38. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006; 13 (11): 1153–69. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x.
39. Данилов, А. Б. Золофт. Возможности клинического применения / А. Б. Данилов // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2007. – № 24. – С. 1828. – URL: <https://www.rmj.ru/archive/391/> (дата обращения: 19.06.2020). – Текст: электронный.
40. Fu Y, Yu S, Guo X, et al. Fluvoxamine increased glutamate release by activating both 5-HT₃ and sigma-1 receptors in prelimbic cortex of chronic restraint stress C57BL/6 mice. *BiochimBiophys Acta*. 2012; 1823(4): 826–37. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.008.
41. Ardid D, Marty H, Fialip J, Privat AM, Eschaliere A, Lavarenne J. Comparative effects of different uptake inhibitor antidepressants in two pain tests in mice. *Fundam Clin Pharmacol*. 1992; 6 (2): 75–82. DOI: 10.1111/j.1472-8206.1992.tb00097.x.
42. Manjunatha CH, Ratnakar JS. A comparative study of antinociceptive effect of fluoxetine with pentazocine in rodent model. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2016; 5 (5): 2267–70.
43. Ghorbanzadeh B, Mansouri MT, Naghizadeh B, Alboghobeish S. Local antinociceptive action of fluoxetine in the rat formalin assay: role of l-arginine/nitric oxide/cGMP/KATP channel pathway. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018; 96 (2): 165–72. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0003.
44. Hache G, Guiard BP, Le Dantec Y, et al. Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression. *Neuroreport*. 2012; 23(9): 525–9. DOI: 10.1097/MNR.0b013e328353d70a.
45. Казакова, С. В. Золофт в лечении маскированных депрессий / С. В. Казакова, А. Н. Линева // Ликуванья та диагностика. – 1999. – № 1. – С. 77–74.
46. Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, Freeman E, Stout AL, Cohen L. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (6): 1219–29. DOI: 10.1016/S0029-7844(02)02326-8.
47. Goodnick PJ, Jimenez I, Kumar A. Sertraline in diabetic neuropathy: preliminary results. *AnnClinPsychiatry*. 1997; 9 (4): 255–7. DOI: 10.1023/a:102236052815.
48. Singh NN, Misra S. Sertraline in chronic tension-type headache. *Assoc Physicians India*. 2002; 50: 873–8.
49. Vilpoux C, Carpentier C, Leroux-Nicollet I, Naudon L, Costentin J. Differential effects of chronic antidepressant treatments on micro- and delta-opioid receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 2002; 443 (1-3): 85–93. DOI: 10.1016/S0014-2999(02)01585-6.
50. Duman EN, Kesim M, Kadioglu M, Yaris E, Kalyoncu NI, Erciyes N. Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J PharmacolSci*. 2004; 94 (2): 161–5. DOI: 10.1254/jphs.94.161.
51. Giannopoulos S, Kosmidou M, Sarmas I, et al. Patient compliance with SSRIs and gabapentin in painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*. 2007; 23 (3): 267–9. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31802fc14a.
52. Schreiber S, Backer MM, Yanai J, Pick CG. The antinociceptive effect of fluvoxamine. *EurNeuropsychopharmacol*. 1996; 6 (4): 281–4. DOI: 10.1016/S0924-977X(96)00031-4.
53. Antkiewicz-Michaluk L, Romańska I, Michaluk J, Vetulani J. Role of calcium channels in effects of antidepressant drugs on responsiveness to pain. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991; 105 (2): 269–74. DOI: 10.1007/BF02244321.
54. Thériault O, Poulin H, Beaulieu JM, Chahine M. Differential modulation of Nav1.7 and Nav1.8 channels by antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol*. 2015; 764: 395–403. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.06.053.
55. Belinskaia DA, Belinskaia MA, Barygin OI, Vanchakova NP, Shestakova NN. Psychotropic Drugs for the Management of

- Chronic Pain and Itch. Pharmaceuticals (Basel). 2019; 12 (2): 99. DOI: 10.3390/ph12020099.
56. Данилов, А. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А. Б. Данилов, Ал. Б. Данилов. – Москва: «АММ ПРЕСС». – 2014. – 592 с.
57. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr*. 2005; 10 (9): 732–47. DOI: 10.1017/s1092852900019726.
58. Ide S, Fujiwara S, Fujiwara M, et al. Antidepressant-like effect of venlafaxine is abolished in μ -opioid receptor-knockout mice. *Pharmacol Sci*. 2010; 114 (1): 107–10. DOI: 10.1254/jphs.101365c.
59. Schreiber S, Bleich A, Pick CG. Venlafaxine and mirtazapine: different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects—a possible opioid involvement in severe depression? *Journal of Molecular Neuroscience*. 2002; 18: 143–9.
60. Lee H, Kim JH, Min BH, et al. Efficacy of venlafaxine for symptomatic relief in young adult patients with functional chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105 (7): 1504–12. DOI:10.1038/ajg.2010.82.
61. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(8). CD011091. Published 2015 Aug 23. doi:10.1002/14651858.CD011091.pub2
62. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003; 60 (8): 1284–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000058749.49264.bd.
63. Латышева, Н. В. Новый механизм хронизации головной боли: патогенетическая гипотеза и ее значение для терапии. / Н. В. Латышева, Е. Г. Филатова // *Лечащий врач*. – 2008. – № 5. – С. 82–84.
64. Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *CancerChemotherPharmacol*. 2018; 82 (5): 787–93. DOI: 10.1007/s00280-018-3664-y.
65. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (9): 2974–84. DOI: 10.1002/art.20485.
66. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006; 67 (8): 1411–20. DOI: 10.1212/01.wnl.0000240225.04000.1a.
67. Kim NY, Lee SC, Kim YW. Effect of Duloxetine for the Treatment of Chronic Central Poststroke Pain. *Clin Neuropharmacol*. 2019; 42 (3): 73–6. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000330.
68. Gül ŞK, Tepetam H, Gül HL. Duloxetine and pregabalin in neuropathic pain of lung cancer patients. *Brain Behav*. 2020; 10 (3): 01527. DOI:10.1002/brb3.1527.
69. Соловьева, А. Д. Клинический опыт применения дулоксетина (симбалты) в терапии хронических кардиологий / А. Д. Соловьева, Е. С. Акарачкова, Г. Г. Торопина [и др.] // *Лечение нервных болезней*. 2007. – Т. 22. – № 3. – С. 26–30.
70. Вознесенская, Т. Г. Хронические боли в нижней части спины. Опыт применения симбалты / Т. Г. Вознесенская, А. Р. Леонова, И. В. Каверина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2007. – Т. 107. – № 7. – С. 20–24.
71. Вейн, А. М. Депрессия в неврологической практике / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, Г. М. Дюкова. – Москва: Миа, 2007. – 208 с.
72. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17(9): 1113–e88. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
73. Kohno T, Kimura M, Sasaki M, Obata H, Amaya F, Saito S. Milnacipran inhibits glutamatergic N-methyl-D-aspartate receptor activity in spinal dorsal horn neurons. *Mol Pain*. 2012; 8: 45. DOI: 10.1186/1744-8069-8-45.
74. Onal A, Parlar A, Ulker S. Milnacipran attenuates hyperalgesia and potentiates antihyperalgesic effect of tramadol in rats with mononeuropathic pain. *PharmacolBiochemBehav*. 2007; 88 (2): 171–8. DOI: 10.1016/j.pbb.2007.08.001.
75. Dery S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 3 (3). CD008244. DOI: 10.1002/14651858.CD008244.pub2.
76. Dery S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015 (7): CD011789. DOI: 10.1002/14651858.CD011789.
77. Овсянников, В. Г. Антиноцицептивная система / В. Г. Овсянников, А. Е. Бойченко, В. В. Алексеев [и др.] // *Медицинский вестник Юга России*. – 2014. – № 3. – С. 46–54.
78. Кукушкин, М. Л. Руководство для врачей «Общая патология боли» / М. Л. Кукушкин, Н. К. Хитров. – Москва, «Медицина». – 2004. – 144 с.
79. Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *ArchInternMed*. 2002; 162(1): 19–24. DOI: 10.1001/archinte.162.1.19.
80. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain*. 1992; 49 (2): 205–19. DOI: 10.1016/0304-3959(92)90144-z.
81. Schreiber S, Pick CG. Trazodone and mirtazapine: A possible opioid involvement in their use (at low dose) for sleep? *Med Hypotheses*. 2020; 136: 109501. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.109501.
82. Sikka P, Kaushik S, Kapoor S, et al. Evaluation of antinociceptive/analgesic activity of SSRIs (fluoxetine and escitalopram) and atypical antidepressants (venlafaxine and mirtazapine): An experimental

- study. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*. 2012; 2 (3): 223–8
83. Inal A, Büyükşekerci M, Ulusoy HB. Antinociceptive Effect of Mirtazapine in Rats with Diabetic Neuropathy. *Noro Psikiyatr Ars*. 2016; 53 (1): 12–16. DOI: 10.5152/npa.2015.8791.
84. Graves SM, Persons AL, Riddle JL, Napier TC. The atypical antidepressant mirtazapine attenuates expression of morphine-induced place preference and motor sensitization. *Brain Res*. 2012; 1472: 45–53. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.07.007.
85. Tajti J, Almási J. Effects of mirtazapine in patients with chronic tension-type headache. Literature review. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2006; 8 (2): 67–72.
86. Ottman AA, Warner CB, Brown JN. The role of mirtazapine in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2018; 38 (12): 2217–24. DOI: 10.1007/s00296-018-4068-3.
87. Mianserin. The DrugBank. Available from: <https://www.drugbank.ca/>.
88. Olanas MC, Dedoni S, Onali P. The atypical antidepressant mianserin exhibits agonist activity at κ -opioid receptors. *Br J Pharmacol*. 2012; 167 (6): 1329–41. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02078.x.
89. Herman I, Shamir D, Bar-Hamburger R, Pick CG, Schreiber S. The effect of mianserin add-on, on the intensity of opioid withdrawal symptoms during detoxification program—a randomized, double blind, placebo controlled, prospective study. *AddictBehav*. 2005; 30 (6): 1154–67. DOI: 10.1016/j.addbeh.2004.12.004.
90. Vanchakova NP, Rybakova KV, Smimov AV, Shestakova NN. Specific use of antidepressants of different chemical groups in patients with chronic renal failure and syndromes of itching and pain receiving chronic hemodialysis. *Nephrology (Saint Petersburg)*. 2003; 7: 62–5. (In Russ.)
91. Hoshino H, Obata H, Nakajima K, Mieda R, Saito S. The antihyperalgesic effects of intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. *AnesthAnalg*. 2015; 120 (2): 460–6. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000540.
92. Мартынихин, И. О наркогенном потенциале // Российское общество психиатров [сайт]. – 2019. – авг. – URL: <https://psychiatr.ru/news/1010> (дата обращения: 19.06.2020). – Текст: электронный.
93. Zhang R, Nagata T, Hayashi T, Miyata M, Kawakami Y. Intracerebroventricular injection of trazodone produces 5-HT receptor subtype mediated antinociception at the supraspinal and spinal levels. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004; 14 (5): 419–24. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2003.12.006.
94. Schreiber S, Backer MM, Herman I, Shamir D, Boniel T, Pick CG. The antinociceptive effect of trazodone in mice is mediated through both μ -opioid and serotonergic mechanisms. *Behav Brain Res*. 2000; 114 (1-2): 51–6. DOI: 10.1016/S0166-4328(00)00185-6.
95. Schreiber S, Backler MM, Herman I, et al. Mianserin and trazodone significantly attenuate the intensity of opioid withdrawal symptoms in mice. *AddictBiol*. 2003; 8 (1): 107–14.
96. Wilson RC. The use of low-dose trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Am Podiatr Med Assoc*. 1999; 89 (9): 468–71. DOI: 10.7547/87507315-89-9-468.
97. Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, Molina-Barea R, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. *BMC MusculoskeletDisord*. 2010; 11: 204. DOI: 10.1186/1471-2474-11-204.
98. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.
99. D'Agostino A, English CD, Rey JA. Vortioxetine (brintellix): a new serotonergic antidepressant. *P T*. 2015; 40 (1): 36–40.
100. Zueno AR, Maftai D, Alemà GS, et al. Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Mol Pain*. 2018; 14: 1744806918808987. DOI: 10.1177/1744806918808987.
101. Talmon M, Rossi S, Pastore A, Cattaneo CI, Brunelleschi S, Fresu LG. Vortioxetine exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/macrophages. *Br J Pharmacol*. 2018; 175 (1): 113–24. DOI: 10.1111/bph.14074.
102. Adamo D, Pecoraro G, Aria M, Favia G, Mignogna MD. Vortioxetine in the Treatment of Mood Disorders Associated with Burning Mouth Syndrome: Results of an Open-Label, Flexible-Dose Pilot Study. *PainMed*. 2020; 21 (1): 185–94. DOI: 10.1093/pm/pnz120.
103. Kasap M, Can ÖD. Opioid system mediated anti-nociceptive effect of agomelatine in mice. *Life Sci*. 2016; 163: 55–63. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.08.031.
104. Chenaf C, Chapuy E, Libert F, et al. Agomelatine: a new opportunity to reduce neuropathic pain—preclinical evidence. *Pain*. 2017; 158 (1): 149–60. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000738.
105. Aydın TH, Can ÖD, Demir Özkay Ü, Turan N. Effect of subacute agomelatine treatment on painful diabetic neuropathy: involvement of catecholaminergic mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016; 30 (6): 549–67. DOI: 10.1111/fcp.12224.
106. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *Int J MolSci*. 2015; 16(1): 1111–30. DOI: 10.3390/ijms16011111.
107. Medina Ortiz O, Rico G, Oliveros L, Sánchez-Mora N. Agomelatine adjunctive therapy for fibromyalgia. *Reumatol Clin*. 2013; 9(5): 328–9. DOI: 10.1016/j.reuma.2012.12.003.
108. Calandre EP, Slim M, Garcia-Leiva JM, Rodriguez-Lopez CM, Torres P, Rico-Villademoros F. Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: an uncontrolled, 12-week, pilot study. *Pharmacopsychiatry*. 2014; 47 (2): 67–72. DOI: 10.1055/s-0033-1363659.

109. Bruno A, Micò U, Lorusso S, et al. Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: a 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33 (4): 507–11. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31829057ae.
110. Павлова, Т. А. Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства / Т. А. Павлова, И. В. Доровских, Л. Н. Горобец // Психиатрия. – 2016. – Т. 4. – № 72. – С. 55–69.
111. Di Tommaso Morrison MC, Carinci F, Lessiani G, et al. Fibromyalgia and bipolar disorder: extent of comorbidity and therapeutic implications. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017; 31 (1): 17–20.
112. Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M, Janiri L. A possible new option for migraine management: agomelatine. *Clin Neuropharmacol.* 2013; 36 (2): 65–7. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3182800271.
113. Табеева, Г. Р. Возможности профилактической терапии мигрени агонистом МТ₁- и МТ₂-рецепторов и антагонистом 5НТ₂-рецепторов – агомелатином / Г. Р. Табеева, А. В. Сергеев, С. В. Громова / Неврология и психиатрия. – 2011. – № 9. – С. 32–36.
114. Турбина, Л. Г. Применение агомелатина в профилактической терапии мигрени / Л. Г. Турбина // Неврология и психиатрия. – 2014. – Т. 114. – № 2. – С. 56–58.
115. Саранов, А. А. Вальдоксан в лечении депрессии у больных рассеянным склерозом, страдающих цефалгиями / А. А. Саранов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2011. – № 4. – С. 42–44.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юлия Михайловна Шайдеггер, младший научный сотрудник отдела психотерапии и медицинской реабилитации в амбулаторных и стационарных условиях Национального научного центра наркологии – филиала Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; e-mail: Scheidegger.julia@gmail.com

Игорь Владимирович Доровских, д-р мед. наук, профессор, заведующий психиатрическим отделением 1586-го Военного клинического госпиталя Министерства обороны Российской Федерации, Подольск, Россия; e-mail: ig.dorovskikh@yandex.ru

Татьяна Алексеевна Павлова, врач-психиатр 1586-го Военного клинического госпиталя Министерства обороны Российской Федерации, Подольск, Россия; e-mail: Pava-6@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yulia M. Scheidegger, junior researcher, Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction, Moscow, Russia; e-mail: Scheidegger.julia@gmail.com

Igor V. Dorovskikh, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the psychiatric Department 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia; e-mail: ig.dorovskikh@yandex.ru

Tatyana A. Pavlova, doctor-psychiatrist, 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia; e-mail: Pava-6@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов

Pathogenetic mechanisms of antinociceptive activity of antidepressants

©2020. J. M. Scheidegger¹, I. V. Dorovskikh^{2*}, T. A. Pavlova²

¹ Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction, Moscow, Russia

² 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia

* e-mail: ig.dorovskikh@yandex.ru

Received June 20, 2020;

Revised June 26, 2020;

Accepted June 29, 2020

The article attempts to generalize the currently known pathogenetic mechanisms of antinociceptive effects of the most widely used antidepressants and to highlight the currently available data of experimental models of various pain disorders in laboratory animals and the results of clinical studies both in groups of patients with comorbid pain symptoms and in patients with pain symptoms of various origins without the presence of pronounced affective disorders. The article presents the results of evidence-based studies of the analgesic activity of tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) and drugs with a special receptor mechanism of action. The involvement of various neurotransmitters: serotonin, dopamine, norepinephrine, melatonin, enkephalin, GABA, glutamate, adenosine, etc. in the implementation of the analgesic effect of antidepressants has been examined. The most common side effects of mentioned antidepressants of frequent cause of patients refusing treatment were highlighted as well. Taking into account the considered features of the treatment of comorbid patients with pain, recommendations on the choice of the drug not only according to the severity of its antidepressant and antinociceptive actions, but also the possible development of undesirable effects of long-term therapy were made. New groups of antidepressants with an alternative mechanism of action deserve special attention.

KEYWORDS: antinociceptive effects; antidepressants; endogenous opioid system; comorbid pathology; TCA; SSRI; SSRIN; agomelatine