

**В.Й.Мамчур
О.В.Хом'як**

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: антидепресанти, біль, знеболлення, лікування депресії, медіаторні системи, анальгетики

Надійшла: 27.07.2011

Прийнята: 17.08.2011

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2011.3.24-34>

ДЕПРЕСІЯ ТА БІЛЬ: ДЕЯКІ ПИТАННЯ КОМОРБІДНОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД)

Резюме. У статті висвітлені сучасні уявлення про механізми коморбідності болю та депресії, проаналізовані особливості функціонування нейрохімічних систем мозку та анатомо-функціональні зв'язки структур ЦНС в умовах цих патологічних станів. Наведені сучасні класифікації антидепресантів, проаналізовані нейрохімічні аспекти їх дії, вплив на когнітивні функції мозку та поведінкові реакції, на формування відчуття болю, узагальнені механізми їх дії при лікуванні хронічного болю. При аналізі літературних даних зроблено висновки, що депресія та біль затрудняють лікування одне одного, маючи спільні механізми розвитку; ведучими точками дотику у них є зміни функціонування катехоламінергічних медіаторних систем мозку, рівню деяких цитокінів, а також стану NMDA-залежних механізмів мозку. Питання їх використання для лікування гострого болю, у тому числі диференційовано у поєднанні з неопіоїдними анальгетиками, не є достатньо вивченим.

Морфологія. – 2011. – Т. V, № 3. – С. 24-34.

© В.Й.Мамчур, О.В.Хом'як, 2011

Mamchur V., Khomyak O. Depression and pain: some issues of comorbidity and treatment (Review).

Summary. The article highlights the current understanding of the mechanisms of pain and depression comorbidity, especially - functioning of neurochemical systems in the brain and the anatomical and functional relationships of structures in the CNS of these pathological conditions. It shows the current classification of antidepressants, analyze the neurochemical aspects of their actions, effects on cognitive brain function and behavioral reactions to the formation of the sensations of pain, generalize mechanisms of action in the treatment of chronic pain. In the analysis of the literature it is concluded that depression and pain therapy impede each other, having common mechanisms of development, the leading points of contact they are changing the functioning of catecholaminergic neurotransmitter systems of the brain, the levels of certain cytokines, as well as the state of NMDA-dependent mechanisms of the brain. The question of their use for treatment of acute pain, including differentiated into non-opioid analgesics combined with, is not sufficiently understood.

Key words: antidepressants, pain, depression treatment, mediator systems, analgesics.

За даними ВООЗ, депресивними розладами різної природи страждає до 5% населення світу (Вороб'єва О.В., 2007), причому в індустріально розвинених країнах психічними розладами пояснюються п'ять з 10 основних причин втрати працездатності (Lopez A.D., Murrey C.C. 1998). Серед соматичних захворювань, асоційованих з депресією, перші місця займають ті, в лікуванні яких широко застосовуються знеболюючі засоби. Дуже поширена депресія у онкохворих та у хворих на ревматоїдний артрит, при анкілозуючому спондиліті, після інфаркту міокарду та ін. (Dickens C. et al., 2002; Günaydin R. et al., 2009; Maly R.C. et al., 2010). Деякі автори вважають, що завжди, в усіх випадках хронічного больового синдрому, має місце депресія, а депресія формує у хворого стан безпорадності і залежності від больового синдрому. Як наслідок, скарги на біль пред'являють від 42 до 90% хворих на депресію (Вознесенська Т.Г., 2008; Kroenke K. et al., 2009; Beesdo K. et al., 2010). Таким чином, між болем і депресією утворюється своєрідне замкнуте коло коло, при якому один стан потен-

ціює інший (Вознесенская Т.Г., Вейн А.М., 2000).

Принципова можливість взаємовпливу депресії та болю зумовлена тим, що антиноцицептивні системи та психічний стан тісно пов'язані між собою за рахунок анатомо-функціональних та нейрохімічних зв'язків. Вважають (Вознесенская Т.Г., 2008), що саме зміни в амігдалі та гіпокампі – структурах лімбіко-ретикулярного комплексу, який є ведучим у формуванні емоційного стану, грають одну з вирішальних ролей у утворенні та персистуванні симптомів не тільки депресії, але й хронічного болю. Обговорюється також взаємодія болю і депресії на рівні периаквадуктальної сірої речовини, передньої цінгулярної кори, передньої інсулли, префронтальної кори - точок прикладання при впливі больового подразнення і значимих у розвитку депресії (Wiech K., Tracey I., 2009; Robinson M.J. et al., 2009).

За даними, отриманими при нейровізуалізації за допомогою функціонального магнітно-резонансного картування, у хворих з депресією,

в порівнянні з хворими без депресії, при сприйнятті болю також відзначалося посилення активації мигдалини, інсулли, зубчастої звивини, зниження активації навколводопровідної сірої речовини і префронтальної кори (Strigo I.A. et al., 2008).

Аналізуючи нейрохімічну взаємозалежність болю та депресії, перш за все підкреслюють роль дисфункції серотонін- та норадренергічних механізмів у ЦНС, яка пояснює як розвиток поведінкових розладів при депресії, так і недостатній інгібіторний вплив на больові сигнали, що контролюються на рівні спинного мозку через низхідні серотонін-та адренергічні шляхи (Алексеев В.В., 2006; Левин Я., 2007; Левада О.А., 2008; Pelissolo A. et al., 2009). Уявлення про роль обох цих катехоламінергічних шляхів підтверджується тим фактом, що антидепресанти - селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну ефективні при болю у 35% випадків, тоді як при використанні препаратів з подвійним механізмом дії цей показник зростає до 45% (Алексеев В.В., 2006), причому ці препарати були особливо ефективні як антидепресанти при тих депресіях, де значне місце займає фізичний біль (Pelissolo A., 2009).

NMDA-залежні процеси також синхронно впливають на показники і болю, і депресії: їх активація сприяє посиленню болю (Амелин А.В.

и соавт., 2007) та депресії (Зиньковская Л.Я. и соавт., 2006), а пригнічення, навпаки, спричиняє десенситизацію спинного мозку (Willis W.D., 2001) та антидепресивну дію, що може бути пов'язане з нейродегенеративними змінами (ексайтотоксичністю) при активації **NMDA**-залежних механізмів.

При формуванні як болю, так і та депресії значна роль відводиться процесам нейрозапалення, що призводять до змін синтезу про- та протизапальних **цитокинів**. Відомо, що при депресії має місце підвищення синтезу прозапальних цитокинів (Sutcgil L. et al., 2007), у той же час є дані, що підвищення цитокинів у ЦНС сприяє експресії їх вивільнення на периферії (Campbell S.J. et al., 2007), що може сприяти посиленню болю і розвитку відчуття болю «психічного» походження.

Комплексний підхід до лікування депресії та болю вимагає розуміння кожної проблеми окремо і оцінки як механізмів комор бідності (рис. 1 та 2), так і механізмів поєданого впливу на обидві ці стани препаратів для корекції депресії та болю. Оскільки, як було продемонстровано, у цих патологічних синдромів є багато точок дотику, доцільно розглянути особливості фармакодинаміки та можливості використання препаратів для лікування депресії (антидепресантів) як засобів лікування болю.



Рис. 1. Особливості структурної організації нервової системи при формуванні болю та депресії.



Рис. 2. Особливості нейрохімічної організації нервової системи при формуванні болю та депресії.

Виділення антидепресантів (АД) в самостійну групу відбулося в 1950-х роках: в 1957 р. R. Kuhn, при вивченні дії іміпраміну при депресії, вперше застосував термін "тімоаналептична

дія" (така, що підвищує настрій) (Мосолов С.Н., 2000). Класифікація сучасних АД наведена у табл.1.

Таблиця 1

Класифікація антидепресантів (Смулевич А.Б., 2007; Громов Л.А. и соавт., 2007).

1 покоління	Неселективні інгібітори MAO незворотної дії (ИМАО)	Ніаламід
	Трициклічні антидепресанти (ТЦА)	Амітриптілін, докsepін, імірамін
	Тетрациклічні селективні інгібітори зворотного захвату норадреналіну (СБЗЗН)	Мапротилін
2 та наступні покоління	Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС)	Циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, сертралін, пароксетин, флувоксамін
	Інгібітори MAO-A зворотної дії (ЗИМАО-A)	Піразидол, моклобемід
	Антагоністи α_2 -адренорецепторів, або селективні інгібітори зворотного захвату норадреналіну (СІЗЗН)	Міансерін
	Агоністи 5-HT _{1A} -рецепторів	Іпсапирон, гепирон
	Антагоністи 5-HT ₂ -рецепторів	Тразодон, нефазодон
	Селективні стимулятори зворотного захвату серотоніну (ССЗЗС)	Тіанептин, ребоксетин
	Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН)	Мілнаципран, венлафаксин, дулоксетин, кломипрамин
	Селективні інгібітори зворотного захвату дофаміну та норадреналіну (СІЗЗДН)	Бупроприон
	Антагоніст 5-HT _{2C} -рецепторів та агоніст мелатонінових рецепторів	Агомелатин
	Норадренергічні (блокатор альфа2-AP) та специфічні серотонінергічні антидепресанти (НССА)	Міртазапін
Інші антидепресанти	Адеметіонін, гіперіцин	

У клінічному використанні значення має той факт, що серед АД є препарати з седативним, стимулюючим та збалансованим ефектами, хоча групі в цілому притаманне поєднання ак-

тивуючої (тімолептичної) і протитривожної (без вираженої седації) дії (табл. 2) (Громов Л.А. и соавт., 2007).

Таблиця 2

Класифікація антидепресантів за впливом на ЦНС (Мосолов С.Н., 2000, з доповн.).

АД – седатики	АД збалансованої дії	АД - стимулятори
Докsepін, міансерин, амітриптілін, миртазапін, альпразолам, флувоксамін	венлафаксин, мапротилін, тіанептин, мидалиципрам, сертралін, пароксетин, кломипрамин, циталопрам, есциталопрам, мілнаципран	s-адеметионін, іміпрамін, бупропіон, циталопрам, флуоксетин

Вочевидь, «седативні» АД кращі у хворих депресією з вираженим тривожним компонентом, при виражених порушеннях сну. Призначаються вони у вечірній час доби, тоді як препарати зі стимулюючою та збалансованою дією - краще в першій половині дня (Погосова Г.В., 2007).

Неселективні інгібітори MAO (типів А та В) необоротної дії були першими АД, введені в медичну практику. В даний час їх застосовують рідко через частий розвиток побічних ефектів, необхідності дотримання «бестіраміно-

вой» дієти, складності дозування і високого ризику при передозуванні. Нові представники інгібіторів MAO - селективні інгібітори MAO-A (піразидол, моклобемід), відрізняються значно меншою токсичністю та кращою переносимістю. У ряді клінічних досліджень показано їх ефективність і безпеку при застосуванні в загальносоматичній практиці (Ушкалова А.В., 2006).

Трициклічні АД (ТЦА) викликають сильний антидепресивний ефект, не менший, ніж у деяких нових груп препаратів, зокрема у СІЗЗС. Однак вони поступаються препаратам наступ-

них поколінь по безпеці та переносимості. Несприятливий профіль побічних ефектів ТЦА обумовлений їх антихолінергічними, антиадренергічними і антигістамінними властивостями.

Селективні інгібітори зворотнього захвату серотоніну у відповідності з принципами доказової медицини розглядаються як стандарт терапії тривожно-фобічних розладів. Як відомо, найбільшу патогенетичну значимість у корекції емоційних розладів і розвитку антидепресивного ефекту має зв'язування вільного серотоніну з рецепторами 5-HT₁. Генерація ж збуджуючого постсинаптичного потенціалу в 5-HT₂ і 5-HT₃-рецепторах супроводжується розвитком побічних реакцій (ПР) у вигляді порушень сну, ажитації, нудоти, запаморочення (Громов Л.А. и соавт., 2007). За вираженістю антидепресивної активності СИЗС не поступаються ТЦА. Істотною перевагою ЛЗ даної групи в цьому випадку є низька представленість ПР. Циталопрам і його лівообертаючий ізомер есциталопрам, наприклад, у найменшій мірі впливають на ізоферменти цитохрому Р-450, що визначає потенційні переваги цих ЛЗ у разі поєднаної патології, що вимагає комплексної терапії (Компендиум-2010). Крім меншої токсичності есциталопраму, як представника СИЗС, у нього є переваги і перед циталопрамом. Есциталопрам містить лише активний S-енантіомер, котрий проявляє більш значну селективність та сприяє більш високій, в порівнянні з циталопрамом, швидкості розвитку терапевтичної дії есциталопраму (Громов Л.А. и соавт., 2007), що, як нам здається, важливо при комплексному лікуванні гострого больового синдрому.

Інгібітори зворотнього захоплення норадреналіну. При великих депресивних розладах ребоксетін в цілому подібний по ефективності з ТЦА і СИЗС, но значно перевершує ТЦА по переносимості та розглядається в якості ефективною і безпечною альтернативою СИОЗС і ТЦА.

Також серед тімоаналептиків слід виділити **АД з подвійним механізмом дії** – інгібітори зворотнього захвату серотоніну та норадреналіну (ІЗСН) - мілнаципран, дулоксетин та венлафаксин. Мілнаципран має збалансовану дію, в рівній мірі блокуючи зворотний захват серотоніну та норадреналіну, за ефективністю він не поступається СИЗС (Papakostas G.I., Fava M., 2007). Препарат не має взаємодії з іншими рецепторними системами, не має активних метаболітів, за рахунок чого добре переноситься; майже не впливає на артеріальний тиск та показники серцевого ритму. Має слабкий вплив на систему цитохрому Р-450 і низький потенціал лікарських взаємодій (Ушкалова А. В., 2006).

Дулоксетин та венлафаксин також виявляють високу ефективність при лікуванні депресій, причому при мета-аналізі даних по вивченню венлафаксину встановлено його перевагу

перед СИЗС за показником досягнення ремісії (Громов Л.А. и соавт., 2007). Обидва препарати мають хорошу переносимість.

Важливо, що є дані клінічних досліджень про те, що терапевтичний антидепресивний ефект ІОЗСН розвивається швидше, ніж у СИОЗС (Ушкалова А.В., 2006).

Нейрохімічні аспекти дії антидепресантів. У більшості робіт ефекти АД вивчали при підгострому та хронічному введенні, однак у плані визначення їх ролі у лікуванні больового синдрому особливо цікаво було проаналізувати дані літератури про те, чи впливають, та як впливають АД на показники функціонування мозку при однократному введенні, тобто чи можливо досягти ефекту за допомогою цих препаратів у лікуванні гострого больового синдрому. Оскільки головний механізм дії препаратів даної групи – це зміни обміну медіаторів у мозку, цікавим було виявити особливості гострої дії АД на ці показники. Один з ефективних та широко використовуваних, мілнаципран - блокатор зворотнього захвату серотоніну та норадреналіну - сприяв підвищенню екстрацелюлярного рівня серотоніна та норадреналіну після гострого введення, не впливаючи при цьому на функції бета-рецепторів, м-холіно- та гістамінових рецепторів (Briley M. et al., 1996). Подальші дослідження на рівні структур мозку показали, що після гострого інтраперитонеального його введення (30 мг/кг, у поєднанні з різними дозами каберголіну) у префронтальній корі в більшій мірі підвищувався рівень норадреналіну, ніж рівень дофаміну та серотоніну (Kitaichi Y. et al., 2008), тобто ефекти гострого введення мілнаципрана, можливо, мають норадренергічну природу. Нова сполука EMD-68843, що виявляла антидепресивну активність у тесті форсованого плавання, як і класичні АД, після гострого введення (через 3 години після мікродіаліза у вивчаємій структурі мозку) підвищувала рівень серотоніну у гіпокампі та фронтальній корі (Page M.E. et al., 1999).

Цікаво і перспективно для лікування гострого больового синдрому, що в цілому ефекти АД при гострому та хронічному введенні співпадали: на прикладі ребоксетину продемонстровано, що при гострому введенні малі його дози підвищували рівень норадреналіну, високі – допаміну, а при хронічному введенні середніх доз мало місце підвищення як норадреналіну, так і допаміну (Page M.E., Lucki I., 2008). Аналогічні результати були отримані при вивченні ефектів флуоксетину, але не дезіпаміну та міансерину: препарат як при гострому, так і при хронічному введенні підвищував рівень серотоніну в стріатумі та гіпокампі. Схожа тенденція в структурах мозку мала місце при введенні високих доз ребоксетину - відносно рівню норадреналіну та допаміну як при гострому, так і при хронічному

введенні (Kreiss D.S., Lucki I., 1995).

Досліджень, у яких вивчалися б ефекти АД відносно рівня про- та протизапальних цитокінів, які, як і катехоламіни, мають значення у патогенезі депресії (Howgen M.B., 2009; Miller A.H. et al., 2009) небагато. Є дані, що сертралін зменшував рівень прозапальних цитокінів (IL-1,2) та підвищував рівень прозапальних цитокінів (IL-4), підвищення котрих мало місце при депресії (Sutcgil L. et al., 2007).

Оскільки стан обміну медіаторів у мозку визначає особливості **когнітивних функцій мозку та поведінкових реакцій**, ми проаналізували літературні дані про вплив АД з різним механізмом дії на ці характеристики діяльності мозку. На даний час є багато досліджень з цього питання. Найбільш досконало вивчений амітриптилін, як препарат з найдовшою історією використання. Встановлено, що вплив амітриптиліна на пам'ять досить неоднозначна та залежить від умов експерименту, методик вивчення цього показника та функціонального стану центральної нервової системи: є дані як про погіршення пам'яті під дією цього препарату, так і про його позитивну дію на пізнавальні функції та пам'ять.

Так, у роботі (Kumar S., Kulkarni S.K., 1996) амітриптилін й іміпрамін продемонстрували суттєве порушення процесів пам'яті. В експерименті вони потенціювали скополамин-індуковане погіршення пам'яті, що, як вважають, пов'язане з їх антихолінергічними властивостями, оскільки флуоксетин — більш селективний антидепресант, не показав ніякого впливу на навчання і пам'ять. У іншому, клінічному, дослідженні - подвійному сліпому перехресному плацебо-контрольованому, порівнювалися ефекти прийому амітриптиліну з алкоголем і без нього з ефектами антидепресанту ребоксетіна. Воно показало, що амітриптилін, в порівнянні з плацебо та ребоксетіном, збільшує час реакції, уповільнює короткочасну пам'ять, а також діє синергично з алкоголем (Kerr J.S. et al., 1996). У більшості робіт вказується на пригнічення когнітивних функцій під впливом амітриптиліну, проте існують також дані, що свідчать про позитивний вплив амітриптиліну на пам'ять і пізнавальні процеси, порушені в умовах стресу і депресії. Так, у роботі (Orsetti M. et al., 2006) застосування амітриптиліну без хронічного помірного стресу у здорових щурів не викликало ніяких змін просторової і візуальної пам'яті; вплив хронічного помірного стресу призводило до ангедонії у щурів і порушення в них процесів пам'яті, а хронічне застосування у ангедонічних щурів амітриптиліну принаймні частково запобігло погіршенню візуальної та просторової пам'яті, що було викликано стресовими чинниками. У більш ранніх роботах (Yau J.L. et al., 2002) також було показано, що тривалий прийом амі-

риптиліну може запобігти появі погіршення пізнавальних функцій у щурів, котрі були спричинені стресом, що пояснюють, частково, наслідком зниження в плазмі крові рівня кортикостерону і зменшення занепокоєння. При порівнянні амітриптиліну з іншими антидепресантами за впливом на когнітивні функції звертає на себе увагу, що більш слабку дію на пам'ять здійснюють селективні антидепресанти.

Більшість досліджень поведінкових ефектів антидепресантів проведені з використанням тесту форсованого плавання (тест Порсолта). Цікавою, з нашого погляду, роботою, що підтверджує ефективність гострого введення антидепресантів, є дослідження (Саркісова К.Ю., 2003) про вплив іміпраміна – одного з широко використовуваних антидепресантів с дофамінергічним механізмом дії – на особливості поведінки щурів різних ліній. Було встановлено, що у щурів лінії Вістар стандартний антидепресивний ефект іміпраміна (зниження часу іммобільності у тесті примусового плавання) був відмічений як при гострому, так і при хронічному введенні, у той час як у щурів лінії WAG/Rij – тільки при хронічному введенні препарату.

Аналізуючи літературні дані про нейрохімічні механізми впливу антидепресантів на окремі показники, що характеризують антидепресивну дію у тесті форсованого плавання (Порсолта), роблять висновок, що ці показники регулюються через різні медіаторні механізми.

Так, вважають, що доза-залежне редукування іммобілізації у тесті Порсолта є для антидепресантів з різним механізмом дії клас-специфічним ефектом (у тому числі для представника СІЗС **циталопрама** (Cervo L. et al., 2005), у той час як інші показники – клімбінг (спроби вибратися з експериментальної установки) та свіммінг (плавання) - мають різні регулюючі механізми. На підтвердження цього можна навести роботу (Page M.E. et al., 1999), у якій приводяться ефекти флуоксетина та дезіпраміна, введених за 24 години до форсованого плавання, та парахлорфенілаланіна (ПХФА), зменшуючого кількість серотоніна у мозку. Встановлено, що ПХФА нівелював ефекти флуоксетина відносно подовження плавання та редукції іммобілізації, не впливаючи на ефекти дезіпраміна, пригнічуючого іммобілізацію та підвищуючого клімбінг. Іншими дослідниками встановлено, що **мілнаципран** (40 мг/кг), як і комбінація дезіпрамін + флуоксетин, при підгострому введенні підвищували тривалість свіммінгу та клімбінг, причому показано, що флуоксетин (інгібітор захвату серотоніну) впливав на свіммінг, а дезіпрамін (блокатор захвату норадреналіну) індукував клімбінг (Rénérac J.P., 2002). У іншій роботі відмічалися дещо інші зсуви активності: **мілнаципран** та дулоксетин, зменшуючи іммобільність, підвищували клімбінг, але не свіммінг, а венлафак-

син, препарат з цієї ж групи, аналогічним чином впливаючи на іммобільність, підвищував свімінг. Такі результати можуть частково пояснюватися наведеними вище даними (Kitaichi Y. et al., 2008), згідно з якими **мілнаципран** в більшій мірі підвищував рівень норадреналіну, ніж рівень серотоніну, тому в більшій мірі проявлялися «норадренергічні» поведінкові ефекти, а **циталопрам** змінював рівень 5-гідрокситриптофану у мозку (як показника синтезу серотоніна) (Cervo L. et al., 2005). Цікаво, що вираженість антидепресивного ефекту іншого представника СІЗЗС – пароксетина, що знижує іммобільність у тесті Порсолта, залежить від генотипа мишей, визначаючого рівень синтезу серотоніна у мозку тварин (Invernizzi R.W., 2007; Guzzetti S. et al., 2008).

Таким чином, у більшості робіт підтверджується (Page M.E. et al., 1999) що подовження тривалості плавання (свімінг) у тесті Порсолта має серотонінергічні механізми, а подовження клімбінга більш характерне для антидепресантів з норадрено- та дофамінергічними механізмами.

Дія антидепресантів не обмежується їх регуляторним впливом на вміст моноамінергічних нейротрансмітерів у синаптичній щілині і в пресинаптичних структурах, але поширюється і на внутрішньоклітинні каскади процесів передачі сигналу. Ці каскади запускаються після зв'язування нейротрансмітера зі специфічними рецепторами постсинаптичної мембрани і включають активацію системи вторинних месенджерів: пов'язаних з рецептором G-білків, аденілатциклази, циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і цАМФ-залежної протеїнкінази-С. Остання проникає в ядро, взаємодіє з геномом нервової клітини і викликає експресію проміжних "ранніх" генів, що модулюють експресію ферментів, рецепторних та інших білків, залучених до нейротрансмісії як на постсинаптичному, так і на пресинаптичному рівнях. Однією з таких сполук є цАМФ-елемент-зв'язуючий білок (CREB), який активує "пізній" ген мозкового нейротрофічного фактора (англ. brain derived neurotrophic factor - BDNF), який у свою чергу підсилює експресію гена основного цитопротекторного білка bcl-2, подавляючого апоптоз ("програмовану" загибель клітин), що сприяє відновленню та виживанню нейронів. На експериментальних моделях депресії показано, що під дією стресу активність BDNF в полі САЗ гіпокампу знижується, що може призводити до атрофії дендритів і загибелі пірамідних нейронів. Навпаки, внутрішньошлуночкова ін'єкція BDNF в мозок усуває у тварин викликані стресом депресоподібні порушення поведінки або зменшує їх виразність, а тривале введення більшості сучасних антидепресантів супроводжується у щурів підвищенням активності BDNF і bcl-2. Найбільш детально в умовах депресії вивчені нейротрофічні і нейропротек-

тивні властивості антидепресанту тіанептіна (коаксил) - селективного стимулятора зворотнього захвату серотоніну. Під впливом тіанептіна у підданих різним видам стресу лабораторних тварин практично до початкового рівня відновлюється число зернистих клітин зубчастої звини, середня довжина дендритів (зменшена під дією стресу на 50%) і розміри пірамідних нейронів поля САЗ гіпокампу, а також загальний обсяг гіпокампа. Цей ефект, очевидно, реалізується через активацію BDNF, але частково може бути обумовлений регуляторним впливом тіанептіна на нейроендокринну реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, оскільки паралельно в крові тварин знижується вміст КТРФ, АКТГ і кортизолу. Дані про наявність нейротрофічного ефекту у класичних ТЦА і ряду СІЗЗС, зокрема флуоксетину і пароксетину, суперечливі (Изнак А.Ф., 2005).

У дії антидепресантів на поведінку прослідуються не тільки моноамінергічні механізми, зокрема, є дані про зацікавленість NMDA-залежних структур (Pruus K. et al., 2010) та інших медіаторних систем, що може бути цікавим для пояснення можливих способів взаємодії антидепресантів та НПЗЗ.

У цілому східні з отриманими у тест Порсолту результати були продемонстровані при використанні тесту «tail suspension», який також широко використовувався при вивченні антидепресантів. Зниження рівню серотоніну за допомогою ПХФА повністю блокувало класичну реакцію на антидепресанти – СІЗЗС у вигляді зменшення іммобільності у цьому тесті. Аналогічно зменшення синтезу катехоламінів (НА та ДА) або зниження зворотного їх захвату резерпіном (серотоніна, НА та ДА) попереджало відповідь на дезіпрамін, флуоксетин та **циталопрам**. Ефекти гострого введення антидепресантів (флуоксетина, **циталопрама**, дезіпраміна, ребоксетина) у цьому тесті вивчалися і в інших роботах (O'Leary O.F. et al., 2007). Про взаємодію норадрено – та серотонінергічних медіаторних процесів у розвитку антидепресивних ефектів препаратів свідчать дані (Lynch M.E. et al., 2005) за якими деструкція норадренергічних терміналей викликала у тесті «tail suspension» зниження антидепресивних ефектів флуоксетину, але не **циталопраму** та дезіпраміну, які вводили однократно (як відомо, серотонінергічні нейрони дорзальних ядер шва отримують вхідну норадренергічну тонізуючу іннервацію). Подальший аналіз на генетичному рівні показав, що ефективність реакції на **циталопрам** у тесті «tail suspension» пов'язана зі структурою хромосоми мишей, яка кодує моноамінергічний транспорт (Mombereau C. et al., 2010)

Важливим показником, що характеризує ступінь вираженості патологічних змін настрою, визначаючи, таким чином, якість життя, є стан

тривожності. В експерименті показники тривожності вивчають у тестах «Відкрите поле» та «Хрестоподібний лабіринт». При тестуванні змін поведінкових реакцій у тесті «Відкрите поле», під впливом антидепресантів встановлено, що імідпрамін, але не циталопрам, зменшував латентний період першого утікання (Кудрявцева Н.Н. и соавт., 1992); при вивченні ж ефектів амітриптиліну та неселективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну і норадреналіну - венлафаксину та мілнаципрама - в хрестоподібному лабіринті було показано, що амітриптилін не виявляв, а інгібітори захвату катехоламінів виявляли анксиолітичний ефект, збільшуючи час проходження у відкритих рукавах і число заходів в них (Takeuchi T. et al., 2010). Анксиолітичні ефекти препарату відзначалися також при дослідженнях у «відкритому полі» при хронічному введенні (Mooren V.K. et al., 2006). При гострому введенні препарату було показано гальмування локомоторної активності у щурів, але не у мишей (Rogóz Z. et al., 1999). В іншій роботі показано, що при гострому введенні циталопрама, флуоксетин, дезіміпрамін і мапротилін, не впливаючи на виконання тесту Порсолта, прігнічували тільки вертикальну активність у «відкритому полі»; антидепресивні і поведінкові ефекти препаратів посилювалися при комбінуванні з антагоністом NMDA-рецепторів дізоксиціклоном (Pruus K. et al., 2010).

Дані про анксиолітичні ефекти мілнаципрама, що були виявлені в експерименті на тваринах, підтверджуються результатами клінічних спостережень, в яких він сприяв зменшенню тривожності, депресії і сексуальних розладів у хворих з хронічним болем у животі (Selitskii G.V. et al., 2007). У той же час одноразове введення препарату тваринам може проявлятися, навпаки, анксиогенним ефектом (Mombereau S. et al., 2010), що корелює з даними про те, що у здорових випробовуваних психотропна дія есциталопраму через 3 години після прийому всередину проявлялася зниженням розпізнавання емоцій (Alves-Neto W.C. et al., 2010), погіршенням контекстної обробки інформації (Almeida S. et al., 2010) та більш повільним розвитком реакції (Drueke B. et al., 2009), що пояснюють посиленням обробки пов'язаних із занепокоєнням стимулів при гострому введенні циталопраму (Browning M. et al., 2007).

Важливим аспектом механізму дії та використання антидепресантів є їх анальгетична активність. У літературі є матеріали по застосуванню антидепресантів при хронічному болю, питання ж їх впливу при гострому болю практично не розроблені, хоча є окремі роботи, в котрих отримані позитивні результати після гострого введення препаратів цього ряду. Ще у 1980-1990 роках було продемонстровано, що внутрішньовенне введення амітриптиліна, кломіпраміна та

дезіміпраміна сприяло розвитку антиноцицептивного, що блокується налоксоном, ефекту, який розвивався вже через 90 хв після введення (Tura B., Tura S.M., 1990). Анальгетична дія була також продемонстрована у мілнаципрама (Bardin L. et al., 2010), ребоксетина (Schreiber S. et al., 2009), флуоксетина та циталопрама, але не есциталопрама (Schreiber S., Pick C.G., 2006). Експериментальні дані знайшли підтвердження в роботі з клініки Мейо (Rummans T.A., 1994), де відмічалася клінічна доцільність використання антидепресантів як препаратів ад'ювантної терапії в лікуванні гострого та хронічного болю.

Антидепресанти, як і НПЗЗ, реалізують власний анальгетичний ефект у певній мірі через дію опіоїдних пептидів (Кукушкін М.Л., 2007), про що свідчить зниження анальгезії після введення налоксону (Schreiber S., Pick C.G., 2006). Непрямо про опіатергічні механізми їх дії свідчать дані про потенціювання анальгезії фентанілом при введенні коротким курсом ряду антидепресантів (Juś A. et al., 2010), а також факт зниження толерантності до морфіну під дією тіанептину (Chu C.C. et al., 2010) та посилення ефективності морфіну при сумісному використанні з амітриптиліном (Indian J. et al., 2007). В експериментальних дослідженнях по мілнаципраму (мікродіаліз в спинний мозок) анальгетичні ефекти, що швидко розвивалися та супроводжувалися підвищенням рівня серотоніну і норадреналіну у спинному мозку, також потенціювали дію морфіну (Obata H. et al., 2010). З інших механізмів дії відмічають протизапальні ефекти, також схожі з дією НПЗЗ на центральному рівні (наприклад, нормалізація метаболізму субстанції P та активності рецепторів нейрокініну-1 (Schwarz M.J., Ackenheil M., 2002). Вивчення ефектів антидепресантів при болю на нейрохімічному рівні показало, що їх анальгетична дія супроводжувалася змінами c-Fos у структурах мозку (Hayashi T. et al., 2009). Важливо, що наявність знеболюючої активності знаходиться поза залежністю від наявності синдрому депресії: позитивний ефект венлафаксина, наприклад, наголошується у хворих з больовими синдромами, як асоційованими з депресивними розладами, так і без таких (Briley M., 2004).

Таким чином, проведений нами пошук літератури дозволяє зробити такі **висновки**:

1. Стани депресії та болю мають високу медико-соціальну значущість, оскільки суттєво погіршують якість життя, спричиняючи інвалідизацію пацієнтів.

2. Депресія та біль є коморбідними станами, які взаємно погіршують протікання та затрудняють лікування одне одного.

3. Депресія та біль мають спільні механізми розвитку на нейрофізіологічному та нейрохімічному рівнях організації нервової системи.

4. Визначними нейрохімічними точками до-

тику у патогенезі депресії та болю є зміни функціонування перш за все катехоламінергічних медіаторних систем мозку, рівню деяких цитокінів, а також стану NMDA-залежних механізмів.

5. На даний час вивчені механізми дії антидепресантів як препаратів вибору для лікування хронічного болю, питання ж їх використання для лікування гострого болю, у тому числі ди-

ференційовано у поєднанні з неопіоїдними анальгетиками, не пропрацьовано.

6. Наявність багатьох спільних механізмів дії та точок дотику на нейрохімічному та нейрофізіологічному рівні у антидепресантів та неопіоїдних анальгетиків дає можливість припустити доцільність комбінування цих груп препаратів для лікування гострого болю.

Список літератури

Алексеев В. В. Принципы лечения болевых синдромов / В. В. Алексеев // Трудный пациент. – 2006. – №12 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.t-pacient.ru/archive/tp12-2006/tp12-2006_240.html

Применение антидепрессантов с различным механизмом действия при хронической ежедневной головной боли / А. В. Амелин, С. В. Тарасова, Ю. Д. Игнатов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 9. – С. 38-44.

Вознесенская Т. Г. Хроническая боль и антидепрессанты / Т. Г. Вознесенская // Современные подходы к терапии. Актуальные вопросы лечения болевых синдромов в неврологии: XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тезисы доклада. – Москва, 2008 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://paininfo.ru/events/drug2008/1509.html>

Вознесенская Т. Г. Хроническая боль и депрессия / Т. Г. Вознесенская, А. М. Вейн // Consilium medicum. – 2000. – № 1 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/n01/05.shtml>

Вознесенская Т. Г. Хроническая боль и депрессия / Т. Г. Вознесенская // Фарматека. – 2008. – Т. 6, № 10 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.pharmateca.ru/magazines/source/2008/06/pdf/ft160_is10.pdf

Воробьева О. В. Депрессия в пожилом возрасте / О. В. Воробьева // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 12 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/6451>

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: современное положение в терапии депрессий / Л. А. Громов, Л. А. Чайка, О. Н. Гомон [та ін.] // Здоров'я України. – 2008. – № 3 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://rpt.health-ua.com/article/129.html>

Зиньковская Л. Я. Отсутствие антидепрессантоподобной активности лигандов полиаминсвязывающих участков NMDA-рецепторов на моделях депрессии / Л. Я. Зиньковская, Ю. В. Кидин, И. В. Комисаров // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 1. – С. 3-4.

Изнак А. Ф. Нейрональная пластичность как один из аспектов патогенеза и терапии аффективных расстройств / А. Ф. Изнак // Consilium medicum. Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – Т. 7, № 1, – С. 24-27.

Компендиум-2010 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2010. – 2270 с.

Кудрявцева Н. Н. Экспериментальная модель депрессии: нейрохимические изменения, эффекты имипрамина и циталопрама / Н. Н. Кудрявцева, И. В. Бакштановская, И. А. Мадорская [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1992. – Т. 2, № 1. – С. 106-109.

Левада О. А. Нейробиология депрессии: серотониновая система мозга / О. А. Левада // НевроNews. – 2008. – № 36 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://neuro.health-ua.com/article/70.html>

Левин Я. Венлафаксин (велафакс) в терапии хронических болей в спине / Я. Левин // Врач. – 2007. – № 10. – С. 62-66.

Мосолов С. Н. Применение современных антидепрессантов в терапии депрессий / С. Н. Мосолов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 1, № 1 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/00_01p/4.shtml

Погосова Г. В. Современные подходы к лечению расстройств депрессивного спектра в общей медицинской практике / Г. В. Погосова // РМЖ. – 2007. – Т. 15, № 6. – С. 17-24.

Саркисова К. Ю. Депрессивно-подобные особенности поведения у крыс линии wagrij и их коррекция при помощи антидепрессанта имипрамина / К. Ю. Саркисова // Стресс и поведение: VII Междисциплинарная конференция по биологической психиатрии, 2003 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: mosmedclinic.ru/conf_library/2003/4/389

Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицине / Смулевич А. Б. – М. : МИА, 2007. – 256 с.

Ушкалова А. В. Современные антидепрессанты: проблемы рационального выбора / А. В. Ушкалова // Фарматека. Спецвыпуск: Психиатрия, Неврология. – 2006. – № 2 [Электронный

ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=1487&mid=1085056570&magid>

A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects / M. Browning, C. Reid, P. J. Cowen [et al.] // *J Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 21, № 7. – P. 684-690.

Acute citalopram administration may disrupt contextual information processing in healthy males / S. Almeida, D. C. Glahn, S. V. Argyropoulos [et al.] // *Eur. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 87-91.

Antinociceptive effect of amitriptyline in mice of acute pain models / J. Indian, Paudel K.R., Das B.P. [et al.] // *Exp. Biol.* – 2007. – Vol. 45, № 6. – P. 529-531.

Assessing anxiolytic-like effects of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors using the elevated plus maze in mice / T. Takeuchi, T. Owa, T. Nishino [et al.] // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 32, № 2. – P. 113-121.

Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain / I. A. Strigo, A. N. Simmons, S. C. Matthews [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65, № 11. – P. 1275-1284.

Briley M. Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes / M. Briley // *Hum. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 21-25.

Briley M. Preclinical pharmacology of milnacipran / M. Briley, J. F. Prost, C. Moret // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 11, № 4. – P. 9-14.

Comparison of milnacipran, duloxetine and pregabalin in the formalin pain test and in a model of stress-induced ultrasonic vocalizations in rats / L. Bardin, S. Gregoire, M. Aliaga [et al.] // *Neurosci. Res.* – 2010. – Vol. 66, № 2. – P. 135-140.

Depletion of serotonin and catecholamines block the acute behavioral response to different classes of antidepressant drugs in the mouse tail suspension test / O. F. O'Leary, A. J. Bechtholt, J. J. Crowley [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2007. – Vol. 192, № 3. – P. 357-371.

Depression and pain / M. J. Robinson, S. E. Edwards, S. Iyengar [et al.] // *Front Biosci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 5031-5051.

Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis / C. Dickens, L. McGowan, D. Clark-Carter [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2002. – Vol. 64, № 1. – P. 52-60.

Differential effects of acute and repeated citalopram in mouse models of anxiety and depression / C. Mombereau, T. L. Gur, J. Onksen [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 321-334.

Differential effects of escitalopram on atten-

tion: a placebo-controlled, double-blind cross-over study / B. Druke, J. Baetz, M. Boecker [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2009. – Vol. 207, № 2. – P. 213-223.

Effect of co-administration of a serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor and a dopamine agonist on extracellular monoamine concentrations in rats / Y. Kitaichi, T. Inoue, T. Izumi [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 584, № 2-3. – P. 285-290.

Effect of escitalopram on the processing of emotional faces / W. C. Alves-Neto, V. G. Guapo, F. G. Graeff [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2010. – Vol. 43, № 3. – P. 285-289.

Effects of acute and chronic reboxetine treatment on stress-induced monoamine efflux in the rat frontal cortex / M. E. Page, I. Lucki // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27, № 2. – P. 237-247.

Effects of chronic administration of olanzapine, amitriptyline, haloperidol or sodium valproate in naive and anhedonic rats / M. Orsetti, L. Colella, A. Dellarole [et al.] // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 782-788.

Effects of milnacipran in animal models of anxiety and memory / V. K. Moojen, M. R. Martins, A. Reinke [et al.] // *J. Neurochem. Res.* – 2006. – Vol. 31, № 4. – P. 571-577.

Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: relationships with disease-specific variables, depression, and sleep disturbance / R. Günaydin, A. Göksel Karatepe, N. Çeşmeli [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2009. – Vol. 28, № 9. – P. 1045-1051.

Genotype-dependent activity of tryptophan hydroxylase-2 determines the response to citalopram in a mouse model of depression / L. Cervo, A. Canetta, E. Calcagno [et al.] // *J. Neuroscience.* – 2005. – Vol. 25, № 36. – P. 65-72.

Hayashi T. Intracerebroventricular fluvoxamine administration inhibited pain behavior but increased Fos expression in affective pain pathways / T. Hayashi, M. Miyata, T. Nagata // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2009. – Vol. 91, № 3. – P. 441-446.

Howren M. B. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis / M. B. Howren, D. M. Lamkin, J. Suls // *Psychosom. Med.* – 2009. – Vol. 71, № 2. – P. 171-186.

Invernizzi R. W. Role of TPH-2 in brain function: news from behavioral and pharmacologic studies / R. W. Invernizzi // *J Neuroscience Researches.* – 2007. – V. 85, № 14. – P. 303-305.

Juś A. Modification of fentanyl analgesia by antidepressants / A. Juś, M. Bujalska, H. E. Makulska-Nowak // *Pharmacology.* – 2010. – Vol. 85, № 1. – P. 48-53.

Kerr J. S. The effects of reboxetine and amitriptyline, with and without alcohol on cognitive function and psychomotor performance / J. S. Kerr, J. Powell, I. Hindmarch // *Indian J. Exp. Biol.* –

1996. – Vol. 34, № 5. – P. 431-435.

Kreiss D. S. Effects of acute and repeated administration of antidepressant drugs on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine measured in vivo / D. S. Kreiss, I. Lucki // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 274, № 2. – P. 866-876.

Kroenke K. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews / K. Kroenke, E. E. Krebs, M. J. Bair // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2009. – Vol. 31, № 3. – P. 206-219.

Kumar S. Influence of antidepressant drugs on learning and memory paradigms in mice / S. Kumar, S. K. Kulkarni // *Indian J. Exp. Biol.* – 1996. – Vol. 34, № 5. – P. 431-435.

Lopez A. D. The global burden of disease / A. D. Lopez, C. C. Murray // *Nature medicine.* – 1998. – №4. – P. 1241-1243.

Miller A. H. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression / A. H. Miller, V. Maletic, C. L. Raison // *Biol. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 65, № 9. – P. 732–741.

Milnacipran (xel) in the treatment of anxiodepressive and sexual disorders in patients with noninflammatory syndrome of chronic pelvic pain / G.V. Selitskiĭ, A. D. Kaprin, S. B. Izvozchikov [et al.] // *Ter. Arkh.* – 2007. – Vol. 79, № 5. – P. 81-84.

Monoamine-dependent, opioid-independent antihypersensitivity effects of intrathecally administered milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, in a postoperative pain model in rats / H. Obata, M. Kimura, K. Nakajima [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2010. – Vol. 334, № 3. – P. 1059-1065.

Overexpression of IL-1beta by adenoviral-mediated gene transfer in the rat brain causes a prolonged hepatic chemokine response, axonal injury and the suppression of spontaneous behavior / S. J. Campbell, R. M. Deacon, Y. Jiang [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2007. – Vol. 27. – P. 151-163.

Pain associated with specific anxiety and depressive disorders in a nationally representative population sample / K. Beesdo, F. Jacobi, J. Hoyer [et al.] // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 45, № 1. – P. 89-104.

Papakostas G. I. A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin - norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder / G. I. Papakostas, M. Fava // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 17, №1. – P. 32 - 36.

Pelissolo A. Depression and pain: prevalence and clinical implication / A. Pelissolo // *Presse Med.* – 2009. – Vol. 38, № 3. – P. 385-391.

Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Major Depression: Effect of Sertraline Therapy / L. Sutcgil, C. Oktenli, U. Musabak [et al.] // *Clinical and Developmental Immunology.* – 2007. – Vol.

1. - Access mode: <http://www.deepdyve.com/lp/hindawi-publishing-corporation/pro-and-anti-inflammatory-cytokine-balance-in-major-depression-effect-7HHTa3jqJV>

Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Major Depression: Effect of Sertraline Therapy / L. Sutcgil, O. Cagatay, M. Ugur [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* – 2007. – Access mode: <http://ukpmc.ac.uk/articles/PMC2248234/reload=0;jsessionid=9D5BF01DAD407BEB8EEB5EE053213E5E>

Rénéric J. P. Antidepressant behavioral effects by dual inhibition of monoamine reuptake in the rat forced swimming test / J. P. Rénéric, I. Lucki // *Psychopharmacology (Berl.)* – 1998. – Vol. 136, №2. – P. 190-197.

Rénéric J. P. In the rat forced swimming test, NA-system mediated interactions may prevent the 5-HT properties of some subacute antidepressant treatments being expressed / J. P. Rénéric, M. Bouvard, L. Stinus // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 12, № 2. – P. 159-171.

Rénéric J.P. In the rat forced swimming test, chronic but not subacute administration of dual 5-HT/NA antidepressant treatments may produce greater effects than selective drugs / J. P. Rénéric, M. Bouvard, L. Stinus // *Behav. Brain. Res.* – 2002. – Vol. 136, № 2. – P. 521-532.

Rivelli S. Depression and ischemic heart disease: what have we learned from clinical trials? / S. Rivelli, W. Jiang // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 286-291.

Rogóz Z. Pharmacological profile of milnacipran, a new antidepressant, given acutely / Z. Rogóz, G. Skuza, J. Maj // *Pol. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol.51, № 4. – P. 317-322.

Rummans T.A. Nonopioid agents for treatment of acute and subacute pain / T. A. Rummans // *Mayo Clin. Proc.* – 1994. – Vol.69, № 5. – P. 481-490.

Schreiber S. From selective to highly selective SSRIs: a comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram / S. Schreiber, C.G. Pick // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol.16, № 6. – P. 464-468.

Schwarz M. J. The role of substance P in depression / M. J. Schwarz, M. Ackenheil // *Dialogues in clinical neuroscience.* – 2002. – Vol. 4, № 1. – P. 21-29.

Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test / M. E. Page, M. J. Detke, A. Dalvi [et al.] // *Psychopharmacology.* – 1999. – Vol. 147, № 2. – P. 162-167.

Stahl S. M. Что болит при депрессии? (реферат) / S. M. Stahl // *Consilium medicum. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. С. Бехтерева.* – 2006. – Т. 3, №4 [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://old.consilium-medicum.com/media/bechter/06_04/51.shtml

Strain differences in paroxetine-induced reduction of immobility time in the forced swimming test in mice: role of serotonin / S. Guzzetti, E. Calcagno, A. Canetta [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2008. – Vol.10, № 594. – P.117-124.

The antinociceptive properties of reboxetine in acute pain / S. Schreiber, R. Frishtick, I. Volis [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 19, № 10. – P. 735-739.

The effect of the NMDA receptor antagonist dizocilpine on behavioral manifestations of serotonin and adrenergic antidepressants in rats / K. Pruus, R. Rudissaar, L. Allikmets [et al.] // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 32, № 2. – P. 123-128.

The Indiana Cancer Pain and Depression (INCPAD) trial Design of a telecare management intervention for cancer-related symptoms and baseline characteristics of study participants / K. Kroenke, D. Theobald, K. Norton [et al.] // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 31, № 3. – P. 240-253.

Tianeptine reduces morphine antinociceptive tolerance and physical dependence / C. C. Chu, J. P. Shieh, H. A. Shui [et al.] // *Behav. Pharmacol.* –

2010. – Vol. 21, № 5-6. – P. 523-529.

Topical amitriptyline and ketamine in neuropathic pain syndromes: an open-label study / M. E. Lynch, A. J. Clark, J. Sawynok [et al.] // *J.Pain*. – 2005. – Vol. 6, № 10. – P. 644-649.

Treatment-related symptoms among underserved women with breast cancer: the impact of physician-patient communication / R. C. Maly, Y. Liu, B. Leake [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 119, № 3. – P. 707-716.

Tura B. The analgesic effect of tricyclic antidepressants / B. Tura, S. M. Tura // *Brain Res.* – 1990. – Vol. 518, № 1-2. – P. 19-22.

Wiech K. The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms / K. Wiech, I. Tracey // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 47, № 3. – P. 987-994.

Willis W. D. Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses / W. D. Willis // *Ann NY Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 933. – P. 142-56.

Yau J. L. Chronic treatment with the antidepressant amitriptyline prevents impairments in water maze learning in aging rats / J. L. Yau, J. Noble, C. Hibberd [et al.] // *J. Neurosc.* – 2002. – Vol. 22, № 4. – P. 1436-1442.

Мамчур В.И., Хомяк Е.В. Депрессия и боль: некоторые вопросы коморбидности и лечения (обзор).

Резюме. В статье освещены современные представления о механизмах коморбидности боли и депрессии, проанализированы особенности функционирования нейрохимических систем мозга и анатомо-функциональные связи структур ЦНС в условиях этих патологических состояний. Приведены современные классификации антидепрессантов, проанализированы нейрохимические аспекты их действия, влияние на когнитивные функции мозга и поведенческие реакции, на формирование ощущения боли, обобщенные механизмы их действия при лечении хронической боли. При анализе литературных данных сделаны выводы, что депрессия и боль затрудняют лечение друг друга, имея общие механизмы развития; ведущими точками соприкосновения в них являются изменения функционирования катехоламинергических медиаторных систем мозга, уровень некоторых цитокинов, а также состояние NMDA-зависимых механизмов мозга. Вопрос их использования для лечения острой боли, в том числе дифференцированно в сочетании с неопиоидными анальгетиками, не является достаточно изученным.

Ключевые слова: антидепрессанты, боль, обезболивание, лечение депрессии, медиаторные системы, анальгетики.