

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-365-369>

Интервью | Interview



Шесть вопросов о главном: поиск новых мишеней и вызовы персонализированной терапии психических расстройств

М.А. Кинкулькина¹ , Р.Н. Аляутдин² 

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Современные исследования в психофармакологии дополняют традиционные моноаминовые теории, интегрируя новые данные о роли нейровоспаления, микробиома и нарушений нейропластичности в развитии психических расстройств. Для получения экспертной оценки реальных рисков и перспектив, а также понимания комплексных этических, медицинских и социальных вызовов, сопровождающих развитие новых психотропных препаратов, крайне полезен взгляд изнутри – интервью со специалистом-практиком. Главный редактор журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Ренад Николаевич Аляутдин и заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Марина Аркадьевна Кинкулькина в беседе об особенностях лечения психических расстройств в эпоху эволюции психофармакотерапии обсудили поиск новых мишеней для терапевтического воздействия, проблемы разработки и внедрения инновационных препаратов и возможности минимизации рисков лечения через призму персонализированной медицины.

Ключевые слова: психофармакология; психические расстройства; персонализированная медицина; безопасность лекарственных средств; терапевтическая резистентность; моноаминовая теория; нейропластичность; нейровоспаление; глутаматергическая система; биомаркеры; кетамин; немедикаментозные методы лечения; искусственный интеллект

Для цитирования: Кинкулькина М.А., Аляутдин Р.Н. Шесть вопросов о главном: поиск новых мишеней и вызовы персонализированной терапии психических расстройств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):365–369. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-365-369>

Six Essential Questions: Finding New Targets and Meeting the Challenges of Personalised Mental Health Treatment

Marina A. Kinkulkina¹ , Renad N. Alyautdin² 

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russian Federation

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

ABSTRACT

Modern psychopharmacological research complements traditional monoamine theories by adopting new data on the role of neuroinflammation, the microbiome, and impaired neuroplasticity in the development of mental disorders. An insider perspective (an interview with a practicing specialist) is essential for assessing the real risks and prospects at an expert level, as well as understanding the complex ethical, medical, and social challenges associated with the development of new psychotropic medications. Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Editor-in-Chief, Safety and Risk of Pharmacotherapy, Department for Medicine Safety Evaluation, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, and Marina A. Kinkulkina, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, discussed the search for new therapeutic targets, the challenges of developing and implementing innovative drugs, and the options for minimising treatment risks for personalised medicine within the context of mental health treatment in the era of evolving psychopharmacotherapy.

Keywords: psychopharmacology; mental disorders; personalised medicine; drug safety; therapeutic resistance; monoamine theory; neuroplasticity; neuroinflammation; glutamatergic system; biomarkers; ketamine; non-drug treatment; artificial intelligence

For citation: Kinkulkina M.A., Alyautdin R.N. Six essential questions: Finding new targets and meeting the challenges of personalised mental health treatment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):365–369. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-365-369>

Современная психофармакология переживает период революционных изменений. Лекарственные средства, предназначенные для лечения психических расстройств, стали более эффективными и направленными. Созданные в середине прошлого века антипсихотики и антидепрессанты постепенно уходят в прошлое, а лоботомия кажется нам лишь фантазией из романа

«Над кукушкиным гнездом» Кена Кизи. Однако развитие и применение новых поколений психотропных препаратов по-прежнему сопряжено с серьезными этическими, медицинскими и социальными вызовами.

Об этих и других вопросах, встающих перед клиницистами, исследователями и разработчиками препаратов для лечения психических

заболеваний, беседовали главный редактор журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Ренат Николаевич Аляутдин и заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Марина Аркадьевна Кинкулькина.

Р.Н. Аляутдин: Марина Аркадьевна, в научной литературе все чаще говорят о «кризисе» в разработке психофармакологических препаратов, поскольку, создавая новые молекулы, мы используем устаревшие представления о механизмах развития психических заболеваний. По сути, многие новые молекулы нацелены на старые мишени. Считаете ли вы, что моноаминергическая и дофаминергическая теории развития психических заболеваний исчерпали себя? На каких принципиально новых биологических мишенях может быть основана терапия будущего?

М.А. Кинкулькина: Моноаминергическая теория, согласно которой патогенетические механизмы депрессии и тревоги связаны с дефицитом серотонина и норадреналина в структурах головного мозга, сохраняет свою важность как фундаментальный компонент понимания патофизиологии психических расстройств. Современная наука рассматривает моноаминергическую дисрегуляцию как часть сложной многокомпонентной патофизиологической схемы, включающей также глутаматергическую систему, нейротрофические факторы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, процессы нейровоспаления, микробиом (ось кишечник–мозг) и др.

Поиск новых мишеней для терапевтического воздействия ведется с тех пор, как появилась психофармакология, однако большинство этих попыток не привели к значимым клиническим результатам. Следует отметить, что мы не до конца понимаем механизм действия существующих психофармакологических препаратов. Их терапевтический эффект не ограничивается только прямым воздействием на моноаминовые системы и опосредован более сложным и отсроченным действием: молекулярные и клеточные изменения (активация внутриклеточных сигнальных путей, усиление экспрессии нейротрофических факторов), влияние на другие нейромедиаторные системы (ГАМК-ергические и глутаматерги-

ческие). Действие антидепрессантов связывают с нормализацией активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, способностью подавлять нейровоспаление и даже предполагается воздействие на микробиом кишечника (более 90% серотониновых рецепторов находятся в кишечнике). Предполагается, что именно этим опосредованным отсроченным действием объясняется отложенный терапевтический эффект антидепрессантов, несмотря на то что они сразу же начинают блокировать обратный захват серотонина. Именно поэтому столь многообещающими выглядят исследования, направленные на непосредственное и быстрое воздействие на нейропластичность мозга, то есть его способность изменять свою структуру и функции в ответ на новые знания, опыт, обучение или травмы, как, например, в случае с глутаматергическими препаратами.

Р.Н. Аляутдин: Анализ действия кетамина и его производных, ряда психоактивных веществ открыл новую эру быстрого взаимодействия с глутаматергической системой и воздействия на нейропластичность мозга. Означает ли это, что фокус смещается со стратегии коррекции синаптической передачи к восстановлению синаптических связей и когнитивных функций?

М.А. Кинкулькина: Скорее не фокус смещается, а расширяются наши знания о биологии психических расстройств и механизмах действия психофармакологических средств. Действие кетамина связывают с активацией глутаматергической передачи и усилением выработки секретруемых белков нейротрофинов. Предполагается также, что кетамин воздействует на опиоидные и дофаминовые рецепторы, но их вклад в основной антидепрессивный эффект до конца не ясен. В основном его действие при депрессии объясняется способностью увеличивать количество и функцию синапсов (синаптогенез). Клинически действие кетамина отличается от привычных нам антидепрессантов тем, что эффект наступает быстрее. Если тимолептическое действие при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклических антидепрессантов начинается в среднем через 2–4 недели после начала лечения, то при применении кетамина оно может развиваться даже в течение первых суток.

Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение кетамина для лечения депрессии, в основном для ее резистентных

форм. В России данный препарат не зарегистрирован, его применение может осложняться риском развития зависимости, нарушениями сознания (диссоциативными расстройствами), психозами. Применение кетамина ограничено и возможно только под жестким контролем врача.

Р.Н. Аляутдин: Марина Аркадьевна, в настоящее время вопрос о сравнительной эффективности и безопасности антидепрессантов разных классов остается открытым. Какими критериями следует руководствоваться при выборе препаратов в клинической практике?

М.А. Кинкулькина: Выбор антидепрессанта в клинической практике зачастую принимается исходя из профиля его безопасности. Препараты второго и третьего поколений в целом переносятся пациентами лучше, чем трициклические антидепрессанты, для них ниже риск передозировки и отказа от терапии, однако для этих препаратов также характерны серьезные нежелательные реакции. Антидепрессанты новых поколений, особенно СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), имеют повышенный риск серотонинергических осложнений, таких как кровотечения (из-за влияния на функцию тромбоцитов), гипонатриемия (особенно у пожилых; для циталопрама и эсциталопрама риск выше, чем для трициклических антидепрессантов) и более выраженная сексуальная дисфункция, чем при приеме трициклических антидепрессантов. Спектр нежелательных видов действия СИОЗС также включает в себя желудочно-кишечные расстройства, усиление беспокойства, агитацию и нарушения сна.

Из-за антихолинергического и кардиотоксического действия трициклические антидепрессанты не рекомендуются к применению у больных с сердечно-сосудистой патологией и пожилых пациентов. Антидепрессанты новых поколений здесь более предпочтительны, хотя некоторые препараты требуют осторожности в применении (венлафаксин – артериальная гипертензия, циталопрам – удлинение интервала QT).

Применение антидепрессантов также ассоциируется с метаболическими нарушениями в организме (особенно таких препаратов, как миртазапин, амитриптилин, пароксетин). Некоторые антидепрессанты – агомелатин, дулоксетин, трициклические антидепрессанты – являются гепатотоксичными. Крайне осторожно следует назначать антидепрессанты при наличии у па-

циента суицидальных мыслей, так как возможно усиление суицидальной готовности, такие состояния необходимо лечить в стационаре.

Р.Н. Аляутдин: Существуют ли биомаркеры (генетические, нейровизуализационные, лабораторные), позволяющие оценить эффективность и безопасность используемых в психиатрии лекарственных препаратов? Могут ли они позволить перейти от установленных схем к индивидуализированной терапии?

М.А. Кинкулькина: Несмотря на прогресс в области нейробиологии психических расстройств, переход от фундаментальных открытий к клинической практике сталкивается с системными трудностями. Многие биомаркеры, выявленные в фундаментальных исследованиях, оказываются недостаточно специфичными или чувствительными для широкого клинического применения, сохраняется проблема воспроизводимости результатов, необходимость валидации на больших гомогенных когортах, существует разрыв между биологическими данными и клиническими параметрами.

При этом важно подчеркнуть, что терапия в психиатрии всегда назначается персонализированно, однако эта индивидуализация основана прежде всего на клинических и прагматических критериях. Врачи учитывают клиническую картину и симптоматику, динамику и этап заболевания. Оценивается профиль нежелательных эффектов и переносимость препарата, индивидуальные особенности и образ жизни пациента (например, распределение схемы терапии по времени или выбор пролонгированных форм с учетом активности, удобства приема, подбор терапии с учетом профессиональных особенностей и др.). Врачи нуждаются в появлении точных измеряемых характеристик, которые позволят прогнозировать результат лечения, быстрее подобрать эффективную и наиболее безопасную терапию. Однако в настоящее время таких инструментов в практике психиатра нет, кроме возможности прогнозировать риск развития нежелательных реакций при фармакогенетическом тестировании на полиморфизмы генов изоферментов системы цитохрома P450.

Перспективы в поиске биомаркеров сейчас связывают с возможностями интеллектуального анализа больших данных. В долгосрочной перспективе создание ИИ-управляемых диагностических систем, включающих множество биологических и клинических параметров, может обеспечить переход к прецизионной терапии.

Р.Н. Аляутдин: Серьезной проблемой в психиатрии, особенно в случаях депрессии и психозов, остается резистентность к лекарственной терапии. Каковы, на ваш взгляд, ключевые патофизиологические причины формирования резистентности и какие подходы могут оказаться эффективными?

М.А. Кинкулькина: Обсуждение терапевтической резистентности требует разграничения истинной и ложной (псевдорезистентности). Часто отсутствие эффекта связано не с биологической устойчивостью болезни, а с ошибками ведения пациента: неверным диагнозом (например, когда биполярную депрессию лечат как униполярную), неадекватной дозой или длительностью терапии, низкой комплаентностью или неотслеженными коморбидными соматическими или психическими заболеваниями. Преодоление этой ложной резистентности начинается с уточнения диагноза и оптимизации терапии.

При резистентности рекомендуется проводить смену класса препарата, применять аугментацию или комбинирование с препаратами других психофармакологических групп (антидепрессант + нейрореплетик или нормотимик). Преодоление истинной резистентности скорее связано со сменой или расширением спектра мишеней фармакологического воздействия. При неэффективности этих методов применяются методы нейромодуляции: электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция и др. Действие кетамина при терапевтически резистентной депрессии связывают с его быстрым действием на нейропластичность.

Р.Н. Аляутдин: Наши представления о нелекарственных методах терапии психических заболеваний очень ограничены. Однако современный арсенал немедикаментозных методов активно развивается. Каково место нелекарственной терапии в системе лечения психических заболеваний в настоящее время?

М.А. Кинкулькина: В клинических рекомендациях указано, что при неэффективности лекарственной терапии в качестве 4-й линии терапии применяются методы электростимуляции мозга (электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, магнитно-конвульсивная терапия), которые являются вариантом высокочастотной импульсной или циклической стимуляции (rTMS). Среди других нелекарственных методов рекомендованы к применению светотерапия, депривация сна, аэробные физические упражнения, лазеротерапия, ультрафиолетовое облучение, плазмаферез, ксенотерапия, гипоксическое воздействие, биологическая обратная связь. В случае признания абсолютной резистентности депрессии возможно рассмотрение вопроса о целесообразности применения некоторых хирургических методов лечения (имплантация программируемой системы в область блуждающего нерва, имплантация внутримозговых электродов в определенных нейроанатомических областях мозга под контролем нейровизуализации для глубокой стимуляции мозга).

Р.Н. Аляутдин: Подводя итоги, отмечу, что психофармакология находится на этапе эволюции парадигмы эффективности и безопасности: происходит переход от контроля известных нежелательных явлений «старых» препаратов к управлению более сложными рисками, связанными с новыми терапевтическими подходами. Будущее видится в интеграции новых мишеней (нейропластичность), технологий (нейромодуляция, ИИ) и взвешенного клинического подхода.

Безопасность современной психофармакотерапии перестала быть просто приложением к инструкции препарата. Это динамическая стратегия, требующая от врача глубоких знаний и умения работать в условиях неопределенности, оценивая строгие показания, конкурирующие риски и возможные лекарственные взаимодействия.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8386-758X>

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Marina A. Kinkulkina, Corr. Member of the Russian

Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8386-758X>

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>