

С.Г. Бурчинский, к.м.н., Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, г. Киев

# Малые нейролептики в терапии психосоматических расстройств

**Психосоматические расстройства – это группа патологических состояний, проявляющихся обострением соматической патологии, формированием общих, возникающих при взаимодействии соматических и психических факторов симптомокомплексов – соматизированных психических нарушений, психических расстройств, отражающих реакцию на соматическое заболевание.**

В современной медицине раздел психосоматики представляют исследования (клинические и клиничко-фармакологические, психологические, эпидемиологические, лабораторные), освещающие роль стресса в патогенезе соматических заболеваний, связь особенностей характера и поведения с чувствительностью или устойчивостью к определенным соматическим заболеваниям, зависимость реакции на болезнь («поведения» в болезни) от типа личностного склада, влияние некоторых методов лечения (хирургические вмешательства, гемодиализ и т.п.) на психическое состояние [4, 18, 21, 24].

Расстройства, относимые к психосоматике, включают не только психосоматические заболевания в традиционном, узком понимании этого термина (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эссенциальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, гипертиреоз, диабет, нейродермит и др.), но и значительно более широкий круг нарушений: соматоформные расстройства, органические неврозы, психогенные реакции на соматическое заболевание и т.д. К этому ряду относятся также сенестопатии и хронические болевые синдромы психогенного характера, собственно психические расстройства, часто осложняющиеся соматической патологией (нервная анорексия, булимия и др.), нарушения, осложняющие некоторые методы лечения (например депрессии и расстройства памяти, развивающиеся после операции аортокоронарного шунтирования, аффективные тревожные и астенические состояния у больных, находящихся на гемодиализе и др.). Сюда же можно отнести состояния, связанные с генеративным циклом у женщин (синдром предменструального напряжения и предменструальное дисфорическое расстройство; депрессии беременных и послеродовые депрессии, инволюционная истерия и др.). К психосоматическим расстройствам причисляют также соматогенные (симптоматические) психозы – делирий, галлюциноз и т.д.

О распространенности психосоматических расстройств с точностью судить трудно (показатели заболеваемости обычно занижены), поскольку больные с такими нарушениями нередко выпадают из поля зрения врачей, обращаясь к знахарям и целителям либо занимаясь самолечением. Тем не менее частота их достаточно высока и колеблется в общей популяции от 15 до 50%, а среди пациентов общемедицинской практики – от 30 до 57% [16].

Не останавливаясь подробно на особенностях клиники и диагностики данных форм патологии [4, 19, 21, 24] и касаясь методологии лечебного воздействия, необходимо подчеркнуть, с одной стороны, важность подбора наряду с адекватной соматотропной фармакотерапией оптимальных вариантов психотерапевтического воздействия,

а с другой – практические сложности в реализации этой задачи.

Для успешного применения в терапии психосоматических расстройств лекарственное средство должно отвечать следующим требованиям [16]:

- широкий спектр психотропной активности, эффективное воздействие на тревожные, фобические, аффективные (депрессивные), ипохондрические, соматовегетативные симптомы;
- ограниченное количество побочных эффектов с минимальным неблагоприятным воздействием на психическую сферу и соматические функции;
- благоприятные соматотропные эффекты (терапевтическое воздействие на сопутствующую соматическую патологию);
- минимальная поведенческая токсичность (малая выраженность или отсутствие седативного эффекта – сонливость в дневное время, нарушения концентрации и внимания и т.д.);
- минимальное взаимодействие с препаратами соматотропного действия.

**Из перечисленного становится ясно, что фармакотерапия психосоматических заболеваний должна быть комплексной (сочетание психотропного и соматотропного влияния), однако с учетом необходимости влияния на преобладающую в каждом конкретном случае симптоматику [3].**

В связи с этим нетрудно заметить, что традиционные нейро- и психофармакологические средства, применяемые в терапии психосоматических расстройств (антидепрессанты, психостимуляторы, анксиолитики, седативные средства), отвечают лишь некоторым из вышеперечисленных требований, но отнюдь не всему их комплексу. Кроме того, многие из этих средств являются весьма проблемными в плане безопасности и развития многих нежелательных побочных реакций, что в условиях полипрагмазии, неизбежной в той или иной степени в условиях психосоматики, существенно повышает риск проводимой фармакотерапии. Так, например, весьма популярные среди практикующих врачей препараты бензодиазепинового ряда обладают серьезными недостатками, значительно ограничивающими целесообразность их применения при психосоматической патологии: психомоторная заторможенность, сонливость, вялость, головокружение, миорелаксация, ухудшение когнитивных функций, депрессогенное действие, развитие толерантности и привыкания при длительном приеме (свыше 1-2 мес), синдром отмены, обширный потенциал лекарственного взаимодействия, особенно с другими нейро- и психотропными средствами и т.д. Упомянутые осложнения значительно учащаются с возрастом, что связано с нарушением фармакокинетики бензодиазепинов при старении [12, 25].

Антидепрессанты при психосоматической патологии показаны только при наличии клинически выраженной

депрессии в рамках того или иного психопатологического синдрома, т.е. могут оказаться полезными только у определенной категории пациентов с психосоматикой. В то же время антидепрессанты зачастую малоэффективны в отношении ипохондрических и психастенических проявлений, весьма частых у такого рода больных.

Седативные препараты влияют только на симптомы психоэмоционального дисбаланса (раздражительность, напряжение, плаксивость и т.д.), но не на основные психопатологические проявления в рамках психосоматики (тревога, депрессия, ипохондрия и др.), а потому могут рассматриваться лишь как один из инструментов комплексной фармакотерапии, но не как средства патогенетического воздействия.

Все вышесказанное заставляет обратить серьезное внимание на поиск адекватных средств терапии психосоматических расстройств среди представителей других фармакологических групп.

Нейролептики являются одной из наиболее популярных и широко применяемых групп психотропных средств, формируя значительный сегмент современного рынка этих препаратов. В последние годы сфера их применения далеко перешагнула границы психиатрической практики и собственно психофармакологии и охватывает чрезвычайно широкий нозологический спектр в рамках невротических расстройств, пограничных состояний и психосоматических заболеваний [15].

Существенными недостатками многих классических или «больших» нейролептиков (алифатические и пиперазиновые производные фенотиазина, а также группа бутирофенона) являются наличие выраженных побочных эффектов при их применении, в частности развитие экстрапирамидных и антихолинергических расстройств, поздних дискинезий, злокачественного «нейролептического синдрома», психических нарушений, сдвигов в деятельности сердечно-сосудистой системы и других, связанных с отсутствием избирательного действия упомянутых средств на дофаминовые рецепторы в различных регионах мозга.

Как известно, основой фармакологических эффектов нейролептиков является их антидофаминергическое действие, реализуемое путем блокады дофаминовых рецепторов (преимущественно D2- и D4-типа) в ЦНС. Отмеченные рецепторы широко представлены в различных дофаминергических системах мозга: нигростриатной (экстрапирамидной), мезолимбической, мезокортикальной, гипоталамо-гипофизарной, т.е. опосредуют большинство регуляторных физиологических функций дофамина. Именно с блокадой D2-рецепторов связывается как антипсихотическое действие нейролептиков, так и развитие их побочных эффектов.

Так, блокада D2- и D4-рецепторов в нигростриатной системе определяет развитие основных двигательных



С.Г. Бурчинский

экстрапирамидных расстройств, связанных с приемом нейролептиков, блокада мезенцефальных дофаминергических путей – нарушения регуляции сосудистого тонуса, а связывание с D2-рецепторами гипоталамо-гипофизарной системы – с развитием эндокринных расстройств (нарушения гормонального баланса, потенции и т.д.), в то время как собственно антипсихотическое действие определяется блокадой D2- и D4-рецепторов в мезолимбических и мезокортикальных путях головного мозга.

В итоге практически все «большие» нейролептики остаются инструментом фармакотерапии в рамках психиатрии и не могут рассматриваться в плане применения в общемедицинской практике.

В связи с вышесказанным значительный интерес с точки зрения возможностей применения в терапевтической и неврологической практике представляют так называемые «малые» нейролептики – препараты со своеобразным механизмом действия, сохраняющим основные преимущества клинических эффектов группы нейролептиков в целом, но существенно расширяющим перспективы клинического использования этих средств. Родоначальником «малых» нейролептиков, остающимся до сегодняшнего дня «золотым стандартом» препаратов данной группы, является сульпирид (оригинальный препарат Эглонил).

**Уникальность клиничко-фармакологического спектра сульпирида (препарата Эглонил) определяется его своеобразным механизмом действия, характеризующимся «тройной селективностью» – рецепторной, синаптической и топографической.**

Сульпирид, в отличие от «классических» нейролептиков, дозозависимо связывается только с постсинаптическими D2- и D4-рецепторами и с пресинаптическими D3-рецепторами, не обладая каким-либо сродством к серотониновым, гистаминовым, M-холинергическим и адренергическим рецепторам [2, 8-10, 23, 27]. Сродство сульпирида к упомянутым дофаминовым рецепторам в отличие от «классических» нейролептиков проявляется только в мезолимбической, мезокортикальной и гипоталамо-гипофизарной, но не в нигростриатной дофаминергической системе мозга. Следствием этого является сохранение комплексного влияния на психопатологическую симптоматику на фоне значительного уменьшения риска развития основных побочных эффектов «классических» нейролептиков, о чем речь будет идти ниже.

**Таким образом, сочетание эффективности и безопасности является важнейшим достоинством сульпирида, существенно расширяющим его клинические возможности.**



Также следует подчеркнуть способность сульпирида связываться не только с центральными, но и с периферическими дофаминовыми рецепторами, прежде всего в области желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что позволило широко применять его в гастроэнтерологической практике [5, 27].

**Важнейшей специфической особенностью применения сульпирида в клинике является наличие у него «двойного» диапазона доз.**

В дозах до 300 мг в сутки препарат проявляет исключительно антидепрессивный, психостимулирующий, антиипохондрический, анксиолитический и вегетостабилизирующий эффекты, и только в дозах 300-1000 мг в сутки реально отмечается антипсихотическое действие. Такое значительное дозовое «разведение» основных эффектов сульпирида непосредственно определяет возможность его применения в неврологии и общесоматической практике без риска развития психических эффектов и связанного с ними побочного действия, характерного для «больших» нейролептиков и в то же время при необходимости достигать влияния и на психотическую симптоматику.

**Кроме того, следует упомянуть о ряде благоприятных фармакокинетических характеристик сульпирида:**

- 1) максимальная концентрация в крови достигается уже через 3-6 ч после приема;
- 2) дозозависимая фармакокинетика;
- 3) отсутствие активных метаболитов;
- 4) период полувыведения составляет 7 ч (т.е. существенно ниже, чем у классических нейролептиков) [5, 22, 27].

Данные особенности фармакокинетики позволяют с одной стороны, обеспечить максимально прогнозируемую терапию, а с другой — минимизируют риск развития кумуляции препарата при курсовом применении, т.е. определяют достаточно высокий потенциал безопасности лечения по сравнению не только с «классическими» нейролептиками, но и с рядом препаратов антидепрессантов (ТЦА) и анксиолитиков (прежде всего бензодиазепинов).

**Важнейшей особенностью сульпирида следует назвать исключительную широту клинико-фармакологических эффектов. Для сульпирида характерно антипсихотическое, антидепрессивное, психостимулирующее, анксиолитическое, антиастеническое, вегетостабилизирующее и анальгетическое действие [8, 27].**

Такой уникальный спектр эффектов сульпирида делает его весьма привлекательным с точки зрения терапии психосоматической патологии. Более того, в известной степени сульпирид может рассматриваться как препарат со своеобразными сочетанными свойствами нейролептика, антидепрессанта, анксиолитика и адаптогена.

Основными показаниями к применению сульпирида (оригинальный препарат Эглонил) за пределами психиатрии (в дозах до 300 мг в сутки) являются различные психосоматические и невротические расстройства, прежде всего с преобладанием реакций заторможенности и анергии, депрессивные расстройства непсихотического регистра, ипохондрические тревожные и тревожно-фобические состояния невротической природы, хронические психогенные болевые синдромы, инсомнические нарушения, сочетающиеся с ночными

фобическими расстройствами, т.е. сульпирид (оригинальный препарат Эглонил) показан практически при всех основных психопатологических синдромах, характерных для психосоматической патологии.

**Следует помнить и о таком важном с точки зрения терапии психосоматической патологии свойстве сульпирида как вегетостабилизирующий эффект, достигаемый двойным путем — за счет опосредованного через центральные дофаминергические механизмы влияния на высшие регуляторные центры висцеральных функций и через блокаду периферических D<sub>2</sub>-рецепторов, прежде всего в ЖКТ и сердечно-сосудистой системе. Надо отметить, что такое стабилизирующее действие в отношении вегетативной регуляции из всех нейролептиков в наибольшей степени присуще именно сульпириду.**

В клинической практике наиболее часто сульпирид применяется для лечения психосоматических заболеваний, проявляющихся нарушениями функции ЖКТ. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки используется выгодное сочетание его психотропных и прокинетиических свойств. Одновременно сульпирид оказывает прямое влияние на ЖКТ [7, 9, 26]. Он способствует усилению выработки слизи в желудке, улучшает кровоснабжение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, ослабляет явления гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюкса. Высказано предположение, что эффективность сульпирида при язвенной болезни связана с усилением выработки соматотропного гормона в гипофизе, который усиливает репарацию слизистой ЖКТ вследствие анаболических процессов [20]. Эффективность сульпирида при язвенной болезни подтверждена в целом ряде открытых и слепых исследований (обычно в рамках комплексной терапии с антацидами, блокаторами гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов и другими средствами) [9, 26].

Сульпирид также широко используется для лечения синдрома раздраженной толстой кишки (СРТК), при данной нозологии его эффективность является весьма высокой и превосходит эффективность стандартной терапии, назначаемой врачами-интернистами [9, 11, 17]. Благодаря психотропному, прокинетиическому и противорвотному эффектам применение сульпирида при СРТК снижает тяжесть психопатологической симптоматики, являющейся причиной либо следствием соматической дисфункции, улучшает функцию ЖКТ, ослабляет болевые ощущения (в том числе психогенной природы). Сульпирид может использоваться в качестве монотерапии более чем у половины больных с СРТК (без дополнительного назначения других лекарственных средств [11]). Сульпирид активно используется также в составе комплексной терапии (в сочетании со спазмолитиками, анальгетиками, антибактериальными средствами, пробиотиками и другими препаратами) [6, 13].

Продемонстрированы высокая эффективность сульпирида (превосходящая эффективность галоперидола, рисперидона и оланзапина) при лечении нозогенных реакций и депрессии в кардиологической практике — у больных ишемической болезнью (в том числе инфарктом миокарда), гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, обструктивным бронхитом и т.д. [1, 6, 18].

Сульпирид как никакое другое психотропное средство эффективен при ипохондрическом развитии личности (невротическая ипохондрия), формирующимся вследствие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе у больных, перенесших оперативное вмешательство на сердце) [14]. Неоспоримым преимуществом у таких больных является отсутствие влияния сульпирида на уровень артериального давления и проводимость миокарда.

Не менее важной характеристикой сульпирида (оригинальный препарат Эглонил), определяющей его широкую популярность в общемедицинской практике, является его безопасность. Сульпирид обладает минимальным риском развития таких тяжелых последствий терапии «классическими» нейролептиками, как экстрапирамидные расстройства, злокачественный нейролептический синдром, фармакогенные психозы, не оказывает значимого влияния на функции печени и сердечно-сосудистой системы, не обладает холинолитическим действием, не вызывает выраженного седативного эффекта и заторможенности [5, 7-8, 27], что позволяет широко применять данный препарат врачами-терапевтами, кардиологами, гастроэнтерологами, неврологами и т.д.

Из побочных эффектов при лечении малыми дозами сульпирида (до 300 мг в сутки) возможны следующие проявления:

- со стороны ЦНС — сонливость, редко — ранняя и поздняя дискинезия, акинезия, акатизия;
- со стороны эндокринной системы — преходящая гиперпролактинемия, редко — повышение массы тела;
- со стороны сердечно-сосудистой системы — постуральная гипотензия, редко — нарушения проводимости, аритмия.

Следует подчеркнуть, что большинство из упомянутых побочных эффектов проходят самостоятельно в процессе лечения и достаточно часто требуют отмены терапии. Поскольку побочные эффекты сульпирида являются, в основном, дозозависимыми, малые дозы его, применяемые в психосоматической медицине, обладают минимальным риском развития упомянутых эффектов.

Таким образом, сульпирид (оригинальный препарат Эглонил) позволяет с помощью одного препарата оказывать комплексное нормализующее воздействие на психопатологическую симптоматику у пациентов с психосоматической патологией. Учитывая все вышесказанное, применение сульпирида (оригинальный препарат Эглонил) можно рассматривать как реальную патогенетическую терапию упомянутых форм патологии.

На сегодня в Украине доступен оригинальный препарат сульпирида — Эглонил, на котором получена основная мировая доказательная база применения сульпирида в различных областях медицины и выявлены основные преимущества «малых» нейролептиков как отдельной группы лекарственных средств. Эглонил выпускается в различных дозовых и лекарственных формах (капсулы 50 мг, таблетки 200 мг, раствор для инъекций 100 мг/2 мл), однако для применения в общемедицинской практике показаны только капсулы, содержащие 50 мг сульпирида, что позволяет применять гибкие дозовые режимы в зависимости от конкретной формы патологии, состояния больного, анамнеза, сопутствующей терапии, эффективности и переносимости лечения и т.д.

Стандартная суточная доза препарата Эглонил в общемедицинской практике — 50-150 мг в сутки, обычный курс лечения — не более 4 недель.

**В заключение необходимо отметить, что появление сульпирида (Эглонил) знаменовало собой новый этап в клинической психофармакологии. Во многом благодаря препарату Эглонил мировая психофармакология вышла далеко за пределы психиатрии, став одной из наиболее популярных стратегий терапии в общемедицинской и неврологической практике. И в этом плане у препарата Эглонил в отечественной медицине открываются широкие перспективы.**

#### Литература

1. Абсеитова С.Р. Сравнительная эффективность различных вариантов психофармакотерапии у больных с острым инфарктом миокарда и невротическими тревожно-депрессивными расстройствами // Психич. расстройства в общ. мед. — 2009. — № 4. — С. 26-29.
2. Балдессарини Р.Дж., Тарези Ф.И. Медикаментозное лечение психозов и мании // Клини. фармаколог. по Гудману и Гилману. — М.: Практика, 2006. — С. 382-411.
3. Бурчинский С.Г. Нові аспекти фармакології психосоматичної патології // Ліки. — 2004. — № 5-6. — С. 28-32.
4. Вейн А.М., Дюкова Г.М. Неврозы в практике невролога // Междунар. мед. журн. — 2000. — № 6. — С. 31-37.
5. Вельтищев Д.Ю. Многоликий Эглонил. — Рус. мед. журн. — 2001. — т. 9, № 25. — С. 1197-1201.
6. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Синдром раздраженной кишки, ассоциированный с дисбактериозом // Consilium Medicum. — 2000. — т. 2, № 7. — С. 305-307.
7. Данилов Д.С. Сульпирид: применение в психиатрии и соматической медицине. — Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2011. — 60 с.
8. Данилов Д.С. Возможность использования сульпирида для лечения психических расстройств // Журн. неврол. психиат. — 2012. — т. 112, № 6. — С. 91-98.
9. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Козачок Н.Н. и др. Эффективность применения сульпирида в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения // Сучасна гастроентерологія. — 2002. — № 3. — С. 69-76.
10. Дробижев М.Ю. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования // Психиат. и психофармаколог. — 2004. — т. 6, № 4. — С. 173-179.
11. Иванов С.В. Синдром раздраженной толстой кишки // Психиат. и психофармаколог. — 2000. — т. 2, № 2. — С. 45-49.
12. Куликов А.Ю., Овчинников Е.А., Поливанов В.А. Пожилой возраст: нежелательные последствия применения транквилизаторов и снотворных препаратов — производных бензодиазепинов // Клини. геронтол. — 2005. — № 9. — С. 38.
13. Маев И.В., Черемухин С.В. Психосоциальные факторы в развитии синдрома раздраженного кишечника: возможности терапии // Consilium Medicum 2006; 8 (7).
14. Самушин М.А., Вечеринина К.О. Патохарактерологические нарушения в отдаленном послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (клиника и терапия) // Психиат. и психофармаколог. — 2005. — т. 7, № 4. — С. 214-217.
15. Сергеев И.И. Психофармакотерапия невротических расстройств // Психиат. и психофармаколог. — 2003. — т. 5, № 6. — С. 1-14.
16. Смудевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств // Психиат. и психофармаколог. — 2000. — т. 2, № 3, прилож. — С. 6-8.
17. Смудевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств: клинические эффекты Эглонила (сульпирида) // Психиат. и психофармаколог. — 2000. — т. 2, № 3. — С. 112-114.
18. Смудевич А.Б., Иванов С.В., Батурич К.А. Терапия тревожно-депрессивных расстройств в психиатрической и общемедицинской сети: опыт применения препарата просульпин // Психиат. и психофармаколог. — 2004. — т. 6, № 3. — С. 128-130.
19. Смудевич А.Б. Депрессия при соматических и психических заболеваниях. — М.: МИА, 2007. — 425 с.
20. Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А., Астафуров Л.А. Эглонил: место препарата в системе фармакотерапии // Нейронауки. — 2005. — т. 1, № 1. — С. 12-16.
21. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. — М.: Медицина, 1986.
22. Bressolle F., Bres J., Faure-Jeantis A. et al. Absolute bioavailability, rate of absorption, and dose proportionality of sulpiride in humans // J. Pharm. Sci. — 1992. — v. 81. — P. 26-32.
23. Caley C.F., Weber S.S. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties // Ann. Pharmacother. — 1995. — v. 29. — P. 152-160.
24. Drossmann D.A. The functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment. — Boston: Acad. Press, 1994. — 258 p.
25. Krasucki C., Howard R., Mann A. Anxiety and its treatment in the elderly // Int. Psychogeriatr. — 1999. — v. 11. — P. 25-46.
26. Szabelska K., Chojnacki J., Grzegorzczak J. et al. Effect of prokinetic drugs inhibiting dopaminergic system on gallbladder motility in subjects with duodenal ulcer // Pol. Merkuriusz. Lek. — 1999. — v. 6. — P. 188-191.
27. Wagstaff A.J., Fitton A., Benfield P. Sulpiride: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in schizophrenia // CNS Drugs. — 1994. — v. 2. — P. 314-333.