

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

Малые нейролептики в лечении хронических психогенных болевых синдромов

Хронические психогенные болевые синдромы (ХПБС) являются одной из ведущих проблем не только неврологии, но и медицины в целом. Это связано, с одной стороны, с вовлечением в комплекс вопросов клинической картины, диагностики и лечения данных синдромов как неврологов и психиатров, так и врачей других специальностей – кардиологов, гастроэнтерологов, ортопедов и, прежде всего, – терапевтов и семейных врачей, а с другой стороны – существенными медико-социальными последствиями вышеуказанных форм патологии, приводящими к снижению трудоспособности или даже инвалидизации больных.

Боль представляет собой эволюционно выработанный процесс, возникающий при воздействии на организм ноцицептивных стимулов или в результате угнетения естественной противоболевой системы и характеризующийся интеграцией дискриминативно-сенситивного, мотивационно-аффективного, нейроэндокринного и когнитивного компонентов адаптационного ответа [8, 12]. Рецепция, передача и анализ ноцицептивной информации, а также формирование болевого ощущения обеспечиваются центральными и периферическими нейрональными образованиями и состоят из цепи последовательных процессов.

Трансдукция – процесс восприятия, трансформации и кодирования ноцицептивной информации рецепторным аппаратом нервной системы с помощью специфических болевых рецепторов (ноцицепторов).

Трансмиссия – передача ноцицептивной информации по нервным проводникам в интегративные центры центральной нервной системы (ЦНС) с помощью афферентных волокон. В зависимости от активации афферентных волокон определенного диаметра различают разные типы болевых ощущений (острую или диффузную боль и др.). Ноцицептивная информация, первично интегрированная на сегментарном уровне спинного мозга, передается по спинальному, спиноретикулярному и спинозепталальному трактам в головной мозг.

Обработка поступившей информации на уровне головного мозга с помощью главного «компьютера» всей соматосенсорной афферентной системы – вентробазального таламического комплекса. При этом важнейшую роль в центральной регуляции болевой чувствительности играет также ретикулярная формация. Через связи ретикулярной формации с гипоталамусом, базальными ядрами и лимбической системой реализуются нейроэндокринный и мотивационно-аффективный компоненты боли.

Перцепция (формирование болевого ощущения) происходит в коре головного мозга, в свою очередь, определяя мотивационно-аффективную реакцию организма в ответ на болевое воздействие.

Таким образом, сложность и многокомпонентность естественной ноцицептивной системы определяют разнообразие возможных клинических форм нарушений болевой чувствительности.

При различных формах патологии ЦНС (нейродегенеративных заболеваниях, черепно-мозговой травме, различных формах психозов и др.) возникают нарушения 3-го и 4-го этапов формирования болевых ощущений (обработка информации и перцепция), что приводит к развитию разнообразных вариантов ХПБС. Однако основную часть пациентов с названными синдромами составляют больные с различными формами неврозов.

Как известно, исходя из нейродинамической концепции, развитие неврозов обусловлено дисбалансом корковых и подкорковых регуляторных центров, особенно между такими регионами, как кора и лимбико-ретикулярный комплекс [1, 6]. Возникающее расстройство интегративных систем мозга является причиной не только таких классических проявлений неврозов, как астенический, тревожно-фобический, депрессивный, обсессивный, ипохондрический синдромы, но и ХПБС.

При ХПБС формируется застойный очаг возбуждения на уровне подкоркового центра регуляции болевой чувствительности – вентробазального таламуса, что, в свою очередь, формирует патологический характер перцепции боли в коре и, соответственно, нарушения мотивационно-аффективной регуляции, т. е. психической реакции на ложные болевые ощущения.

Наиболее часто ХПБС отмечается при ипохондрическом и тревожно-фобическом синдромах на фоне неврозов и психосоматической патологии и характеризуется постоянными либо периодически возникающими болевыми ощущениями, преимущественно умеренно выраженными и имеющими характер колющих, давящих, ноющих или тянущих болей в разных частях тела. Наиболее часто отмечаются головная боль, боль в области сердца, живота, спины, конечностей. При этом даже самые тщательные клинические, инструментальные и лабораторные исследования не выявляют какой-либо органической патологии в соответствующих органах и системах. Динамика перечисленных видов боли тесно связана с психоэмоциональным состоянием больного и усиливается при обострении синдрома тревоги, усилении ипохондрических мыслей, фобий и т. д., при этом, в свою очередь, усугубляя тяжесть клинических проявлений.

Следует отметить, что ХПБС неизменно сопровождаются развитием хронической стрессорной реакции, в реализации которой принимает участие гипоталамо-гипофизарно-адренальная система, что приводит уже и к нарушению гуморальной регуляции.

Результатом отмеченных нейрогуморальных нарушений может стать развитие конкретной формы психосоматической патологии.

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость своевременного и адекватного лечения ХПБС, прежде всего, на основе использования фармакологического подхода. Основным методом лечебной стратегии при ХПБС является адекватная фармакотерапия с использованием соответствующих нейро- и психотропных средств. При этом следует предостеречь от абсолютно неоправданного в данном случае назначения анальгетиков из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, способных привести лишь к развитию побочных эффектов и не влияющих на ключевые механизмы развития ХПБС. Учитывая комплексность патогенетических путей развития данных синдромов, целесообразно применение лекарственных средств, обладающих стабилизирующим, нормализующим воздействием на все звенья (или их большинство) нейромедиаторного дисбаланса, лежащего в основе формирования ХПБС.

При ХПБС наблюдаются, прежде всего, гиперактивация катехоламинергических процессов, характерная и для стрессорных реакций в целом, а также ослабление ГАМК-эргической передачи, что влечет за собой вторичные (но не менее важные) изменения в других нейромедиаторных системах (холин-, гистамин-, серотонинергической и др.). Поэтому полипотность фармакологического эффекта является не просто желательным, но необходимым условием успешной реализации психофармакотерапии при ХПБС.

До сегодняшнего дня наиболее популярными инструментами лекарственного воздействия при данных синдромах остаются седативные средства и анксиолитики. Вместе с тем седативные препараты в данной ситуации являются средствами исключительно симптоматического типа действия, а потому малоэффективны с точки зрения достижения долгосрочного позитивного эффекта. Более обосновано в данной ситуации применение анксиолитиков, которое может рассматриваться не только как симптоматическая, но в известной мере и как патогенетическая терапия.

В то же время следует помнить, что анксиолитики могут быть эффективны при лечении ХПБС, прежде всего, при доминировании в клинической картине наряду с собственно

болевым синдромом выраженного тревожного компонента, что ограничивает широту их возможностей при данной патологии.

Также, учитывая широко известные недостатки наиболее популярных анксиолитиков – бензодиазепинов и отсутствие на сегодняшний день серьезной доказательной базы у ряда новых перспективных средств данной группы, представляются целесообразными попытки использования с целью терапии ХПБС препаратов другой группы психотропных средств – нейролептиков.

Несомненным преимуществом нейролептиков перед анксиолитиками является широкий спектр их фармакологического действия, т. е. больший потенциал реализации комплексного полипотного эффекта в отношении упомянутого нейромедиаторного дисбаланса – патогенетической основы ХПБС.

Особенно показаны нейролептики при сочетании в клинической картине ХПБС болевого синдрома и полиморфной психопатологической симптоматики – выраженных ипохондрических проявлений, фобий, дистимических расстройств и т. д.

В то же время значительная гетерогенность данной группы препаратов, включающей в свой состав весьма различные по возможностям и областям клинического применения средства, требует серьезного обоснования в выборе соответствующего инструмента фармакотерапии за пределами психиатрической практики.

Классические, или большие, нейролептики (аминазин, трифтазин, флуфеназин, хлорпроксен, галоперидол и др.) в силу особенностей своего клинического действия (выраженного антипсихотического эффекта) и серьезных побочных эффектов (экстрапирамидных и антихолинэргических расстройств, поздних дискинезий, злокачественного нейролептического синдрома, психических нарушений, нарушений в деятельности сердечно-сосудистой системы и др.) остаются инструментом фармакотерапии в рамках психиатрии и не могут рассматриваться относительно применения в неврологической и общей медицинской практике, в т. ч. при ХПБС.

В связи с вышеизложенным особое внимание врачей самых различных специальностей заслуживает еще один антипсихотический препарат – сульпирид, являющийся представителем так называемых малых нейролептиков.

Важнейшей особенностью сульпирида следует назвать исключительную широту клинико-фармакологических эффектов. Для сульпирида характерны такие действия: антипсихотическое, антидепрессивное, психостимулирующее, анксиолитическое, антиастеническое, вегетостабилизирующее, аналезирующее [4, 14]. Такой уникальный спектр эффектов сульпирида выделяет его среди всех препаратов нейротропного типа действия. Более того, в известной степени сульпирид может рассматриваться как препарат со своеобразными сочетанными свойствами нейролептика, антидепрессанта, анксиолитика и адаптогена.

Фундаментом реализации вышеперечисленных эффектов является комплексное интегральное нормализующее воздействие сульпирида на нейромедиаторный дисбаланс в ЦНС, т. е. патогенетическую основу ХПБС.

Как нейролептик сульпирид, прежде всего, обладает антидофаминергическими свойствами, а также в целом ослабляет избыточную активацию катехоламинергических систем мозга. Кроме того, за счет рецепторных взаимоотношений дофамин- и ГАМК-эргических процессов в различных областях ЦНС (коре, базальных ганглиях и др.) и блокады дофаминовых D₂-рецепторов под влиянием



С.Г. Бурчинский

сульпирида происходит активация ГАМК-эргических реакций, клинически проявляющаяся анксиолитическим эффектом. Таким образом, с точки зрения механизмов действия сульпирид непосредственно влияет на основные патогенетические пути развития ХПБС, тормозя формирование указанного застойного очага возбуждения путем разнонаправленного влияния на катехоламин- и ГАМК-эргическую нейромедиацию.

Важнейшей специфической особенностью применения сульпирида в клинике является наличие у него двойного диапазона доз. В дозах до 300 мг/сут препарат проявляет исключительно антидепрессивный, психостимулирующий, антипсихотический, анксиолитический, вегетостабилизирующий и, наконец, анальгезирующий эффекты, и только в дозах 300–1800 мг/сут, по сути, 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 при использовании больших нейролептиков и в то же время, при необходимости, достигая влияния и на психотическую симптоматику. Это также дает возможность нормализовать расстройства тех органов и систем (например сердечно-сосудистой, пищеварительной или опорно-двигательной), где даже минимальные функциональные нарушения могут стать причиной затяжных ХПБС. Кроме того, сами по себе ХПБС, как уже упоминалось, также могут обуславливать возникновение вторичных функциональных расстройств внутренних органов и поэтому механизмы действия сульпирида в данном случае можно рассматривать как превентивную терапию при ХПБС.

Сульпирид имеет широкую доказательную базу эффективности применения при различных формах психосоматической патологии (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, синдроме раздраженного толстого кишечника) [3, 5, 10, 13] и соматоформных расстройствах [7, 9, 11], т. е. именно при формах патологии, тесно связанных с формированием ХПБС.

Не менее важной характеристикой сульпирида, определяющей его широкую популярность за пределами психиатрии,

является безопасность. Сульпирид имеет минимальный риск 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 [2–4, 14], что позволяет широко применять данный препарат врачами-терапевтами, кардиологами, гастроэнтерологами, неврологами и т. д.

Из побочных эффектов при лечении сульпиридом в низких дозах (до 300 мг/сут) возможны следующие проявления:

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

Следует подчеркнуть, что большинство из вышеперечисленных побочных эффектов проходит самостоятельно в процессе лечения и достаточно редко требуют отмены терапии. Поскольку побочные эффекты сульпирида являются, в основном, дозозависимыми, его низкие дозы, применяемые в психосоматической медицине, имеют минимальный риск развития указанных эффектов. Также весьма существенным для неврологической и терапевтической практики является развитие анксиолитического действия без сопутствующих заторможенности и эмоционального угнетения, свойственных многим нейролептикам и антипсихотикам.

Таким образом, сульпирид, исходя из его механизмов действия, клинико-фармакологических эффектов и опыта клинического применения, можно рассматривать как инструмент выбора в терапии ХПБС.

В настоящее время в Украине доступен оригинальный препарат сульпирида – Эглонил, с использованием которого получена основная мировая доказательная база применения

сульпирида в различных областях медицины и выявлены основные преимущества малых нейролептиков как отдельной группы лекарственных средств. В неврологии и общемедицинской практике используется форма в виде капсул, содержащих 50 мг сульпирида. При этом рекомендуемая суточная доза Эглонила в терапии ХПБС составляет 50–150 мг/сут (курс лечения – 4 нед).

Широкое внедрение Эглонила в схемы терапии больных с ХПБС может существенно оптимизировать результаты лечения этих проблемных в фармакотерапевтическом плане клинических состояний и расширить горизонты применения малых нейролептиков в различных областях медицины.

Литература

1. Веїн А.М., Дюкова Г.М. Неврозы в практике невролога // Междунар. мед. журн. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 31–37.
2. Вельтишев Д.Ю. Многоликий Эглонил. – Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 25. – С. 1197–1201.
3. Данилов Д.С. Сульпирид: применение в психиатрии и соматической медицине. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2011. – 60 с.
4. Данилов Д.С. Возможности использования сульпирида для лечения психических расстройств // Журн. неврол. психиат. – 2012. – Т. 112, № 6. – С. 91–98.
5. 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.
6. Карвасарский Б.Д. Неврозы. – М.: Медицина, 1990. – 573 с.
7. Мангуби Д.А. Эглонил: назад в будущее // Здоров'я України. – 2011. – № 24. – С. 1–3.
8. Павленко А.Ю., Хижняк А.А. Болевой синдром: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 1. – С. 29–39.
9. Сергеев И.И. Психотерапия невротических расстройств // Психиат. психофармакотер. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 1–14.
10. Смудевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств: клинические эффекты Эглонила (сульпирида) // Психиат. психофармакотер. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 112–114.
11. Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А., Астафуров Л.А. Эглонил: место препарата в системе фармакотерапии // Неїронауки. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 12–16.
12. Dworkin R.H., Backonja M., Rowbotham M.C. et al. Advances in neuropathic pain // Arch. Neurol. – 2003. – Vol. 60. – P. 1524–1534.
13. Szabelska K., Chojnacki J., Grzegorzczak J. et al. Effect of prokinetic drugs inhibiting dopaminergic system on gallbladder motility in subjects with duodenal ulcer // Pol. Merkuriz. Lek. – 1999. – Vol. 6. – P. 188–191.
14. Wagstaff A.J., Fitton A., Benfield P. Sulpiride: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in schizophrenia // CNS Drugs. – 1994. – Vol. 2. – P. 314–333.

НЕВРОЛОГІЯ ДАЙДЖЕСТ

Факторы риска совершения суицида

В Швеции было проведено крупное исследование, посвященное изучению социально-демографических, медицинских и психиатрических факторов совершения суицида. Взяв за основу данные переписи населения 2001 года, группа шведских и американских ученых на протяжении восьми лет отслеживала сведения национальных реестров случаев смерти в результате суицида, обращений за стационарной и амбулаторной медицинской и психиатрической помощью, пытаясь определить факторы риска.

Риск смерти в результате суицида был в три раза выше у мужчин (n=6213; 0,18%), чем у женщин (n=2508; 0,07%), наибольший относительный риск отмечался для депрессии, особенно в первые 13 нед после установления диагноза, причем лечение антидепрессантами существенно снижало риск. Другими значимыми факторами риска служили диагноз любого психического расстройства, злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами, хронические obstructive вные заболевания легких, рак и инсульт. Из социодемографических факторов значимый риск у лиц обоего пола представляли безработица и пребывание вне брака. Высокий риск отмечался у мужчин с низким уровнем доходов, низким уровнем полученного образования и проживающих в сельской местности, в то же время последний фактор у женщин ассоциировался со значительно более низким риском смерти в результате суицида. Большинство суицидов совершалось лицами в возрасте от 35 до 64 лет. Более половины умерших в результате суицида обращались в предыдущие два месяца за медицинской помощью (57% женщин и 45% мужчин).

Изучение факторов риска суицида имеет большое значение для определения среди пациентов с суицидальными намерениями, обращающихся за медицинской помощью, тех, кто подвержен наибольшему риску совершения суицида, что позволяет своевременно принять эффективные меры для предупреждения последнего.

Crump C. et al. Sociodemographic, psychiatric and somatic risk factors for suicide: A Swedish national cohort study. *Psychol Med*, 2013; Apr 23.

Психосоциальные интервенции при шизофрении и мозг

В лечении шизофрении широко используются различные психосоциальные интервенции, однако, несмотря на эмпирическую поддержку, их эффективность недостаточно изучена в условиях контролируемых исследований.

Группа испанских ученых провела рандомизированное контролируемое исследование, цель которого заключалась в том, чтобы сравнить влияние на структуры и функции мозга у больных шизофренией двух психосоциальных вмешательств: когнитивного восстановления и тренинга социальных навыков. Когнитивное восстановление – вид поведенческой терапии, применяющийся у пациентов с когнитивными нарушениями; метод предполагает усвоение и развитие определенных когнитивных навыков (например, память, внимание), улучшающих целенаправленную деятельность и функционирование больных. Тренинг

социальных навыков также использует поведенческие техники, способствующие улучшению способности пациента контролировать или преодолевать стойкие симптомы шизофрении, справляться с кризисными и проблемными ситуациями повседневной жизни.

Исследователи случайным образом распределили 30 больных с диагнозом шизофрении для получения одного из видов психосоциального лечения, контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев. Перед началом терапии продолжительностью 4 мес пациенты прошли нейропсихологическое обследование и фМРТ-сканирование. После окончания лечения у больных группы когнитивного восстановления регистрировали значимое улучшение высших психических функций, вербальной и невербальной памяти, реже отмечалась психотическая интерпретация действительности. Улучшалось функционирование изначально гиперактивных нейронных сетей высших корковых функций, что коррелировало с увеличением сохранности белого вещества в мозолистом теле.

Таким образом, данное исследование показало определяемые структурные и функциональные изменения в головном мозге у пациентов с шизофренией после прохождения курса когнитивного восстановления.

Penades R. et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: A structural and functional neuroimaging study. *Biol Psychiatry*, 2013 May 15; 73: 1015–1023.

Лечение антидепрессантами биполярной депрессии не всегда связано с осложнениями

На протяжении последних нескольких лет в экспертной среде ведется серьезная дискуссия относительно использования антидепрессантов в лечении биполярной депрессии. Современные клинические руководства указывают на то, что антидепрессанты провоцируют развитие у пациентов маниакальных состояний, ускорение цикличности, а также на то, что существует небольшое количество возможных вариантов лечения депрессии с доказанной эффективностью у лиц, страдающих биполярным расстройством.

Сотрудники центра исследования депрессии в Пенсильванском университете (США) в двойном слепом рандомизированном клиническом испытании изучали эффективность и безопасность монотерапии флуоксетином или литием у пациентов с биполярным расстройством II типа (у 25% больных наблюдалась быстрая цикличность, то есть ≥ 4 аффективных эпизода в год). Пациентов (n=81) случайным образом распределили для приема одного из препаратов или плацебо на протяжении 50 нед. Уровни частоты рецидивов депрессии значимо не различались между этими тремя группами (29, 35 и 30% соответственно). У обследованных с быстрой цикличностью также отсутствовали значимые отличия показателей рецидивов депрессии (36 против 52%) и возникновения мании (44 против 48%).

Данное исследование было недостаточно крупным, чтобы установить различия между тремя группами лечения, однако оно продемонстрировало, что у пациентов с биполярным расстройством II типа с помощью антидепрессанта флуоксетина возможно достичь стабилизации без ухудшения состояния при длительном приеме препарата. Ранее проведенные исследования указывали, что этого невозможно добиться у больных с биполярным расстройством I типа или при быстрой цикличности расстройства. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что назначение антидепрессантов является возможным вариантом лечения биполярного расстройства II типа у лиц, у которых в прошлом отмечался терапевтический ответ на фоне лечения депрессии антидепрессантами или отсутствовали рецидивы расстройства при поддерживающей терапии антидепрессантами, даже если эпизоды характеризовались быстрой цикличностью.

Amsterdam J.D. et al. Efficacy and mood conversion rate during long-term fluoxetine v. lithium monotherapy in rapid- and non-rapid-cycling bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*, 2013 Apr; 202: 301–306

Подготовил Станислав Костюченко