



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

Тревожно-депрессивные расстройства при неврозах и проблема выбора лекарственного средства

Среди классической триады «болезней цивилизации» – психосоматические расстройства, цереброваскулярная патология и неврозы – последним принадлежит особое место – как в силу их распространенности, так и вследствие их роли среди медико-социальных проблем современного общества. При этом пациенты с различными формами неврозов (неврастения, психастения, истерия) зачастую обращаются изначально не к специалисту – неврологу, а к врачу первичного звена – терапевту, семейному врачу, что требует от них умения поставить правильный диагноз и назначить адекватную фармакотерапию.

В целом распространенность неврозов в популяции чрезвычайно высока – 10-20% всего населения в развитых странах [5, 20]. Однако средний ежегодный показатель прироста их распространенности в мире превышает 10%. Взгляд на неврозы как на «болезнь цивилизации» определяется важнейшей ролью хронического стресса в их патогенезе и, соответственно, реакциями «срыва адаптации» со стороны центральной нервной системы (ЦНС), приводящими к формированию клинической симптоматики.

Сегодня известно, что воздействие хронического стресса индуцирует целый комплекс изменений в мозге (морфологических, физиологических, нейрохимических), служащих фундаментом последующего развития упомянутых форм патологии психосоматической природы, а также неврозов, депрессий и т.д., в патогенезе которых нарушения нейромедиаторного контроля, прежде всего в виде нейромедиаторного дисбаланса, играют основополагающую роль. В итоге можно

утверждать, что стресс-индуцированные изменения мозга являются ведущим механизмом последующего нарушения функций целостного организма, а также при своем прогрессировании манифестируют в виде той или иной клинической формы невроза. Среди разнообразных патологических проявлений неврозов со стороны ЦНС (астено-невротического, депрессивного, ипохондрического синдромов, когнитивных нарушений и др.) особое место занимают синдром тревоги и сочетанные тревожно-депрессивные расстройства.

Тревожность является одним из наиболее частых, а нередко и одним из наиболее ярких проявлений клинической картины как при различных формах неврозов, так и в неврологической и общемедицинской практике в целом. Распространенность тревожных и тревожно-депрессивных расстройств в популяции достигает 15-25%, а у пациентов неврологических и терапевтических амбулаторий и стационаров – 30-40% [3, 10]. Сочетание соматического заболевания и тревожного расстройства – коморбидность – в настоящее время рассматривается как предиктор неблагоприятного клинического течения и прогноза всех форм психосоматики, так и собственно невротической патологии, снижения эффективности соматической фармакотерапии и качества жизни пациентов [14, 18].

Особое внимание следует обратить на проблемы сочетанных тревожно-депрессивных расстройств. Известно, что у 75% пациентов с тревожными расстройствами, особенно у лиц пожилого возраста, отмечается наличие той или иной формы аффективной патологии – от слабовыраженной

дистимии или циклотимии (сезонное аффективное расстройство) до клинически выраженных депрессивных расстройств [3, 15]. В свою очередь, у 96% больных с депрессивными проявлениями отмечается один или более симптомов тревоги [3]. Особенно характерна общность соматовегетативных проявлений тревоги и аффективных расстройств, нередко маскирующих наличие психопатологических реакций картиной типичной соматической патологии.

Сегодня существует несколько гипотез относительно природы коморбидности тревоги и депрессивных расстройств [1]. Наиболее обоснованной представляется концепция, согласно которой в основе тревоги лежит выраженная негативная аффектация, а депрессии – сочетание выраженной негативной аффектации (в меньшей степени) и сниженного позитивного аффекта (в большей степени) [12]. То есть тревожность и депрессивность являются во многом сходными, но не идентичными по своему патогенезу, состояниями, в различных клинических проявлениях которых играют роль и наследственный фактор, и особенности индивидуальной психореактивности, и ряд других факторов. Кроме того, у значительного числа пациентов с невротизмом упомянутые тревожно-депрессивные расстройства сочетаются с фобическими и ипохондрическими проявлениями, а также с выраженным вегетативным дисбалансом, нередко маскирующими истинную природу патологии и приводящими к постановке диагнозов «нейроциркуляторная дистония», «артериальная гипертензия», «ишемическая болезнь сердца» и т.д., с соответствующим назначением неадекватной фармакотерапии.

Таким образом, наряду с необходимостью совершенствования в овладении диагностическими методами, не меньшее значение в практике врача любой специальности при контакте с пациентом с той или иной формой невротизма приобретает выбор правильного инструмента лечения, т.е. конкретного лекарственного препарата.

Для успешного применения в терапии невротизма лекарственное средство должно отвечать следующим требованиям [10]:

1. Широкий спектр психотропной активности, эффективное воздействие на тревожные, фобические, аффективные (депрессивные), ипохондрические, соматовегетативные симптомы.
2. Ограниченное количество побочных эффектов с минимальным неблагоприятным воздействием на психическую сферу и соматические функции.
3. Благоприятные соматотропные эффекты (терапевтическое воздействие на сопутствующую соматическую патологию).
4. Минимальная поведенческая токсичность (малая выраженность или отсутствие седативного эффекта – сонливость в дневное время, нарушения концентрации и внимания и т.д.).
5. Минимальное взаимодействие с препаратами соматотропного действия.

Исходя из перечисленного, становится очевидным, что фармакотерапия психосоматических заболеваний должна быть комплексной (сочетание психотропного и соматотропного влияний), однако с учетом

необходимости влияния на преобладающую в каждом конкретном случае симптоматику [2].

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 случаях полипрагмазии, неизбежной в той или иной степени в условиях невротизма (особенно в сочетании с соматической патологией у лиц пожилого и старческого возраста), существенно повышает риск проводимой фармакотерапии. Так, например, весьма популярные среди практикующих врачей препараты бензодиазепинового ряда обладают целым набором серьезных недостатков, значительно ограничивающих целесообразность их применения при невротизме: психомоторная заторможенность, сонливость, вялость, головокружение, миорелаксация, ухудшение когнитивных функций, депрессогенное действие, развитие толерантности и привыкания при длительном приеме (свыше 1-2 месяцев), синдром отмены, обширный потенциал межлекарственного 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 [6, 19].

Антидепрессанты при психосоматической патологии показаны только при доминировании клинически выраженной депрессии в клинической картине психопатологического синдрома, то есть могут оказаться полезными только у определенной категории пациентов. Тем не менее, антидепрессанты нередко малоэффективны в отношении ипохондрических и психастенических проявлений, довольно 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 невротизма (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 психофармакологии в частности, и охватывает чрезвычайно широкий нозологический спектр в рамках невротических расстройств, пограничных состояний и психосоматических заболеваний [8].

Существенными недостатками многих классических или «больших» нейролептиков (алифатические

и пиперазиновые производные фенотиазина, а также группа бутирофенона) являются выраженные побочные эффекты, в частности развитие экстрапирамидных и антихолинергических расстройств, поздних дискинезий, злокачественного «нейролептического синдрома», психических нарушений, сдвигов в деятельности сердечно-сосудистой системы и др., 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 [16, 22]. Отмеченные рецепторы широко представлены в различных дофаминергических системах мозга: nigrostriарной (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 [13].

Так, блокада D₂- и D₄-рецепторов в nigrostriарной системе определяет развитие основных двигательных экстрапирамидных расстройств, связанных с приемом нейролептиков, блокада мезэнцефальных 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 [17].

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

В меньшей мере, но все же достаточно выражены упомянутые побочные эффекты у атипичных нейролептиков – рисперидона, кветиапина, оланзапина и др., что затрудняет их применение за пределами психиатрии без соответствующего контроля врача-психиатра. К тому же достаточно сложные схемы титрования дозы при применении данных средств усложняют их использование в неврологии и повышают риски проводимой фармакотерапии.

Поэтому значительный интерес с точки зрения возможностей применения в неврологической и терапевтической 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.

Одним из наиболее известных и популярных представителей данной группы, обладающий исключительно своеобразными механизмами действия и спектром клинико-фармакологических эффектов, является тиоридазин.

Тиоридазин – пиперидиновое производное фенотиазина, однако его свойства и клинические возможности

совершенно отличны от других нейролептиков – фенотиазиновых производных.

В отличие от «больших» нейролептиков, характерной особенностью фармакологии тиоридазина является региональная селективность его воздействия на D₂-рецепторы мозга. Данный препарат блокирует упомянутый тип рецепторов только в пределах мезолимбической и мезокортикальной дофаминергических систем, не влияя на D₂-рецепторы nigrostriарной и гипоталамо-гипофизарной систем.

Следствием этого служит сохранение антипсихотического действия при минимальной выраженности экстрапирамидных побочных эффектов, дискинезий и др., а также очень малая вероятность развития нейролептического синдрома и прочих осложнений, присущих классическим нейролептикам. Кроме того, тиоридазин обладает определенными антагонистическими свойствами в отношении α-адренорецепторов, гистаминовых и в меньшей степени – M-холинорецепторов, повышает выброс норадреналина и его концентрацию в коре, что в итоге определяет его клинико-фармакологический профиль, отличный как от классических, так и от «атипичных» нейролептиков [23].

Главной особенностью тиоридазина следует назвать исключительную широту клинико-фармакологических эффектов. Для тиоридазина характерны:

- антипсихотическое действие;
- анксиолитическое действие;
- антифобическое действие;
- антидепрессивное действие;
- психостимулирующее действие;
- вегетостабилизирующее действие.

Такой спектр эффектов тиоридазина делает его весьма привлекательным с точки зрения терапии психосоматической патологии. Более того, в известной степени тиоридазин может рассматриваться как препарат со своеобразными сочетанными свойствами нейролептика, антидепрессанта и анксиолитика [9].

Данный препарат также обладает рядом благоприятных фармакокинетических характеристик:

- концентрация в крови достигается уже через 2-4 часа после приема;
- дозозависимая фармакокинетика;
- период полувыведения составляет 10 часов (т.е. существенно ниже, чем у классических нейролептиков);
- почечный клиренс составляет всего 5-17% введенной дозы, что позволяет применять препарат при патологии почек.

Важнейшей особенностью применения тиоридазина в клинике является наличие у него «двойного» диапазона доз. В дозах 20-75 мг/сут препарат проявляет исключительно анксиолитический, антифобический, антидепрессивный, психостимулирующий и вегетостабилизирующий эффекты, и только в дозах 300-600 мг/сут реально отмечается антипсихотическое действие. Такое значительное дозовое «разведение» основных эффектов тиоридазина 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.

Основными показаниями к применению тиоридазина в неврологической и общемедицинской практике являются тревожные и тревожно-фобические состояния невротической природы, нарушения поведения (агрессивность, гнев, возбуждение), депрессивные расстройства непсихотического регистра, ипохондрические проявления, хронические психогенные болевые синдромы, инсомнические нарушения, сочетающиеся с ночными фобическими расстройствами, т.е. при всех основных психопатологических синдромах, характерных для неврозов.

В целом эффективность тиоридазина тем выше, чем более выражен аффективный компонент в структуре психопатологической симптоматики [9]. В малых дозах (20-40 мг/сут) четко выражено психостимулирующее и антидепрессивное действие тиоридазина, при увеличении доз (до 50-75 мг/сут) преобладают седативные, анксиолитические и антифобические эффекты, однако, в отличие от многих нейролептиков, при этом не наблюдаются повышения заторможенности и эмоционального угнетения, что существенно улучшит комплайнс при терапии данным препаратом и позволяет дифференцировать дозовые режимы при лечении астенических и депрессивных проявлений (меньшие дозы) и тревожно-фобических, истерических и ипохондрических расстройств (большие дозы).

Выраженный психопатологический компонент в рамках невротической и соматической патологии, соматоформные расстройства являются основной сферой применения тиоридазина [4, 7, 11]. Следует помнить и о таком важном, с точки зрения терапии психосоматической патологии, свойстве тиоридазина как вегетостабилизирующий эффект. За счет комплексного, мультимодального действия на рецепторные структуры мозга данный препарат нормализует нейромедиаторный дисбаланс, служащий одним из ведущих компонентов нарушений центральной регуляции деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем. Следует отметить, что такое стабилизирующее действие в отношении вегетативной регуляции из всех нейролептиков в наибольшей степени присуще именно тиоридазину.

Как уже отмечалось, важным преимуществом тиоридазина следует назвать ограниченное число побочных эффектов, особенно при сопоставлении с «большими» нейролептиками, таких как отсутствие серьезных двигательных и психических расстройств, нейролептического синдрома и др. Описанные случаи развития удлинения интервала PQ, аритмий, пигментной ретинопатии являются достаточно редкими и наблюдаются только при длительном применении больших доз препарата (300-600 мг/сут), не использующихся для лечения психосоматической патологии. Кроме того, во многих исследованиях не доказана причинно-следственная связь упомянутых осложнений с приемом тиоридазина [21, 24].

В неврологической и общемедицинской практике у больных при приеме тиоридазина могут наблюдаться усталость, сонливость, сухость слизистых оболочек, нарушения аккомодации, диспепсические расстройства, умеренная гипотензия, т.е. спектр осложнений

при терапии тиоридазином существенно благоприятнее по сравнению с подавляющим большинством препаратов данной группы.

Таким образом, тиоридазин практически полностью соответствует вышеупомянутым критериям оптимального лекарственного средства для терапии различных форм неврозов, что позволяет его рассматривать в качестве препарата выбора при разработке стратегии лечения данной группы заболеваний.

При лечении тревожно-депрессивных расстройств, следует применять препарат в дозе 40-75 мг/сут, разделенной на 2-4 приема. При этом первичный терапевтический эффект достигается уже на 5-6-й день лечения при стандартном курсе приема 3-4 недели.

На фармацевтическом рынке Украины тиоридазин представлен препаратом Сонапакс® в форме таблеток, содержащих по 10 мг и 25 мг тиоридазина. Сонапакс® представляет собой оптимальное средство с точки зрения соотношения качества и цены. Производимый в полном соответствии с требованиями GMP (Правила надлежащей производственной практики – Good Manufacturing Practice), данный препарат отвечает необходимым европейским критериям качества, являясь в то же время доступным в экономическом плане как по сравнению с «малыми» нейролептиками в целом, так и среди других препаратов для лечения неврозов (большинство анксиолитиков и антидепрессантов).

Клинический опыт применения препарата Сонапакс® включает все сферы применения тиоридазина, поэтому именно данный препарат является наиболее изученным и разработанным с точки зрения широты клинического использования и прогнозируемости результатов лечения [5, 9].

В заключение следует отметить, что дальнейшее накопление отечественного опыта применения препарата Сонапакс® при различных формах неврозов будет способствовать расширению возможностей терапии нейролептиками в неврологической и общемедицинской практике, а также границ психофармакотерапии в целом.

Литература

1. Аведисова А.С. Контролирование симптомов тревоги и лечение тревожно-фобических расстройств – альтернатива или нет? // Міжнар. неврол. журн. – 2007. – № 4. – С. 31-36.
2. Бурчинський С.Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології // Ліки. – 2004. – № 5-6. – С. 28-32.
3. Виничук С.М., Крылова В.Ю., Рогоза С.В. Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии // Міжнар. неврол. журн. – 2008. – № 2. – С. 74-80.
4. Дубінін І.С. Сонапакс: сучасні аспекти застосування у психіатричній і загальносоматичній практиці // Укр. мед. газета. – 2006. – № 4. – С. 28-29.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы. – М.: Медицина, 1990. – 573 с.
6. Куликов А.Ю., Овчинников Е.А., Поливанов В.А. Пожилой возраст: нежелательные последствия применения транквилизаторов и снотворных препаратов – производных бензодиазепинов // Клин. геронтол. – 2005. – № 9. – С. 38.
7. Лечение нейрорегуляторной дистонии и вегетативных дисфункций // Здоров'я України. – 2004. – № 3. – С. 19.

Полный список литературы, включающий 24 пункта, находится в редакции.