

Базисні причини психосоматичних розладів і ренесанс полірецепторної фармакотерапії

За прогнозами ВООЗ, до 2020 року нейропсихічні розлади посядуть перше місце серед неінфекційних хвороб і паралізують економічне життя на планеті (WHO, 2006). Особливо актуальною є проблема соматизації – схильності пацієнта переживати психологічний стрес на фізіологічному рівні (Lipowsky J., 1988). Це призводить до формування психосоматичних розладів (ПСР), які виявляються тривогою та депресією, спричиняють погане самопочуття й непрацездатність пацієнтів і часто трапляються в практиці лікарів різних спеціальностей (WHO, 2017).



Основні причини ПСР і сучасні принципи їх лікування розглянув у своїй доповіді професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету

ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Сергій Геннадійович Сова на науково-практичній конференції з міжнародною участю «ХІ Нейросимпозіум» (10-12 вересня 2019 року, м. Одеса).

Акцентуючи на актуальності проблеми, професор навіс вислів Сократа: «Великою помилкою є те, що тілесні й душевні хвороби лікують різні лікарі, адже тіло та душа нероздільні». Принаймні половина пацієнтів, які звертаються до лікаря із соматичними скаргами, потребують корекції емоційного стану (Чабан О., 2009), а понад 90% пацієнтів з емоційними розладами звертаються до терапевтів і лікарів загальної практики (Мороз С., 2011).

Визначення. ПСР – це група хворобливих станів, які трапляються через взаємодію психічних і соматичних факторів і виявляються соматизацією психічних порушень, психічними розладами, що відбивають реакцію на соматичну хворобу, чи соматичною патологією під впливом психогенних факторів.

Базисні причини ПСР. Близько 70% ПСР становлять емоційні порушення. У третини пацієнтів вони зумовлені генетичними причинами, ще у чверті – проблемами в ранньому дитинстві, в 30% – проблемами в пізніші періоди життя, в 10% – соціальними чинниками, тоді як на інші причини припадає до 5% випадків (Чабан О., 2017).

До генетичних чинників належать особливості індивіда та психічного реагування, алекситимія, аутизм. Серед патогенетичних механізмів розглядають особливості рецепторів і синтезу нейро-медіаторів, інволютивний медіаторний дефіцит і порушення у відділах нервової системи чи в нейрональних зв'язках, які беруть участь у формуванні та модуляції

емоцій. Так, дзеркальні нейрони острівкової зони скроневої частки головного мозку відіграють важливу роль у витісненні емоційного конфлікту та проєкції сигналу в різні ділянки неокортексу, наслідком чого в пацієнта з'являються найрізноманітніші соматичні скарги. Витіснення у фронтотемпоральні ділянки кори частіше спричиняє тривогу, тоді як конверсія в тім'янопотиличні ділянки переважно супроводжується депресією.

Проблеми, пов'язані з формуванням особистості, формують у дитини основну базальну емоцію (страх), яка згодом виливається в тривожні або інші емоційні розлади, тож і в соматизацію. До цих причин зараховують конфлікти в сім'ї, соціальні умови, дефіцит любові й уваги (особливо у віці до 5 років), насили, дефіцит логічного пояснення «що можна, а що не можна».

Не менше важать причини, закладені в наступних періодах дитинства й пов'язані з дефектами виховання. Так, зміна принципів заохочення/покарання однакових учинків за різних обставин порушує критичну оцінку ситуації, надмірна опіка погіршує здатність самостійно ухвалювати рішення, тоді як відсутність підтримки й байдужість провокують безпорадність. Неоднакове ставлення до дітей або осуд їх перед друзями породжують злість, образу та заздрості; погрози й залякування спричиняють дитячу емоцію непевності себе. Несприятливо впливають на дитину батьківська надмірна лояльність або, навпаки, суворість і перфекціонізм.

Серед інших можливих причин ПСР слід зазначити психологічні травми, тривалий стрес, нозогенії, соматогенії, блокування таких потреб, як любов і турбота, соціальне й політичне напруження, метаболізацію (метаболічний синдром і його компоненти, неалкогольна жирова хвороба печінки), адикції та надуживання, дефіцит психологічної допомоги й дефекти терапії.

Принципи терапії. ПСР формуються через неспроможність людини пережити емоційний конфлікт на психологічному рівні, тому найважливішим завданням лікаря є ідентифікація конфлікту, а пацієнт має його усвідомити.

Розрізняють три основні принципи терапії: етіотропний, патогенетичний і симптоматичний. Етіотропний полягає у виключенні «субстратної» хвороби, ідентифікації й усвідомленні причини з наступним впливом на неї шляхом соматичного й неврологічного обстеження та психотерапії. Патогенетичний принцип передбачає психофармакотерапію, метаболічну терапію та методи «зворотного зв'язку».

Власне психофармакотерапія на сьогодні є основою патогенетичної терапії ПСР. Слід наголосити: після тривалого періоду панування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (ЗЗС) відбувається ренесанс полірецепторної терапії. Відомий американський психіатр, професор Стефан Стахл стверджує, що сучасна парадигма лікування великих депресивних розладів зміщується від вибіркового пригнічення ЗЗС до поєднання цього механізму з іншими фармакологічними впливами в межах серотонінової системи (Stahl S., 2014). Найкраще це завдання реалізує тразодон – модулятор серотонінової системи з мультимодальною рецепторною дією, котра забезпечує антидепресивний, анксиолітичний, пронеуро-генний ефекти, нормалізацію сну та зменшення збудження. Спектр специфічної активності тразодону дозозалежний: у дозах до 75-100 мг переважає гіпноседативний ефект, після 100-150 мг починається протитривожна дія, антидепресивний ефект потребує вищих доз (рис.).

Тразодон застосовують у світі понад 30 років, отож доказова база ефективності та безпеки препарату достатня й переконлива (Fagioli A. et al., 2012). Результати прямих порівнянь із такими антидепресантами, як іміпрамін, амітриптилін, мапротилін, сертралін, мінсерин, міртазалін, флувоксамін, венлафаксин, бупропіон і флуоксетин, показують, що антидепресивний ефект тразодону порівнянний із селективними інгібіторами ЗЗС (Blacker R. et al., 1988; Davey A., 1988; Debus J. et al., 1988;

ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг
Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

БАЛАНС ЕФЕКТИВНОСТІ Й БЕЗПЕКИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ СНУ, ТРИВОЗІ ТА ДЕПРЕСІЇ²

- Швидке усунення ключових симптомів депресії^{3, 4, 6}
- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й агітацію^{5, 7}
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію⁹
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок⁸
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті⁹

Коротка характеристика лікарського засобу Триттико.
Триттико є похідним тразолопідину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресії, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттико стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттико не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку серцево-судинної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттико є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.
Виробник лікарського засобу: Агенція Хіміко Ріуніте Ангеліні Франческо — А.К.Р.А.Ф. — С.п.А., Віа Векіо Дел Пінокіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія.

Dileo
FARMA

04119, г. Київ,
ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27

Р/л МОЗ України для Триттико таблетки пролонгованої дії 75 мг № 9939/01/01 та 150 мг № 9939/01/02 від 07.08.2014.

Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

1. Stahl S. University of California, San Diego, Debi Ann Morrisette Neuroscience Education Institute. «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-ERRATUM».

2. A. Fagioli et al. Reducing Trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs 2012; 26: 1033-1049.

3. Eva CESKOVA. «Часовий вплив лікування депресії тразодоном». МЖР № 7 (61), 2013, Р.с. 161-162.

4. Ede Frecka. Trazodone — its multimodal mechanism of action and clinical use. Neuropharmacological Hing. 2010 Dec;12(4):407-42.

5. Salinas-Juarez G.M., Alsa-Salinas M., Andren P. et al. Neuropharmacology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149.

6. Kasper S. Current Medical Research and Opinion. 21 (8) 2005.

7. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. J. Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895.

8. Pina H.A., Macdonald R., Rubin R. W.B.T. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2003 Sep; 92(4):441-6.

9. Lebert F. Dement Geriatr Cogn Disord. 17, 2004.

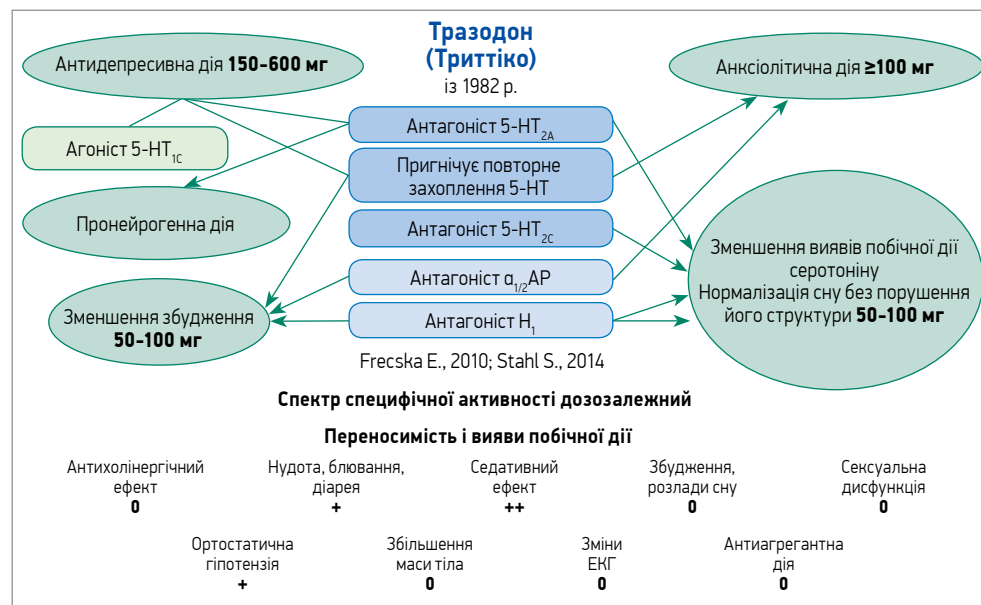


Рис. Серотонінові, гістамінові й норадренергічні впливи, фармакодинамічні ефекти та явища побічної дії тразодону

ДАЙДЖЕСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Римегепант, пероральный антагонист рецепторов кальцитонин-ген-связанного пептида (КГСП), в терапии мигрени

Рецепторы КГСП участвуют в патогенезе мигрени. Римегепант представляет собой пероральный низкомолекулярный антагонист рецепторов КГСП, который может быть эффективным при лечении острой мигрени.

Методы. В рамках многоцентрового двойного слепого исследования фазы III взрослым с мигренью в анамнезе длительностью не менее 1 года, испытывающим от 2 до 8 приступов мигрени в месяц средней или сильной интенсивности, был случайным образом предписан прием римегепанта перорально в дозе 75 мг или плацебо соответственно для лечения одного приступа мигрени. Основными результатами были исчезновение боли и симптома, причинявшего наибольший дискомфорт (помимо боли), выявленного пациентом, оба симптома были оценены через 2 ч после введения дозы римегепанта или плацебо.

Результаты. В общей сложности 1186 пациентов были случайным образом распределены в группы приема римегепанта (594 пациента) либо плацебо (592 пациента); из них 537 лиц в группе римегепанта и 535 лиц в группе плацебо могли быть оценены с точки зрения эффективности лечения. Общий средний возраст оцениваемых пациентов составлял 40,6 года, и 88,7% пациентов – женщины. В модифицированном анализе на всех рандомизированных участниках согласно назначенному лечению доля пациентов, у которых боль прошла через 2 ч после приема дозы, составляла 19,6% в группе римегепанта и 12,0% в группе плацебо (абсолютная разница 7,6 процентных пункта; 95% доверительный интервал, ДИ от 3,3 до 11,9; $P < 0,001$). Доля пациентов, которые освободились от симптома, причинявшего наибольший дискомфорт, через 2 ч после введения дозы составляла 37,6% в группе римегепанта и 25,2% в группе плацебо (абсолютная разница 12,4 процентных пункта; 95% ДИ 6,9-17,9; $P < 0,001$). Наиболее распространенными побочными эффектами были тошнота и инфекции мочевыводящих путей.

Выводы. Лечение приступа мигрени при помощи перорального антагониста рецепторов КГСП более эффективно избавляет пациентов от боли и симптома, причинявшего наибольший дискомфорт, чем плацебо.

Lipton R.B. et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N. Engl. J. Med.* 2019.

Интенсивность физической нагрузки в рамках реабилитации при хронической неспецифической боли в пояснице

Лечебная физкультура (ЛФ) эффективна при хронической неспецифической боли в пояснице (ХНСБП). Однако масштабы терапевтического эффекта остаются незначительными. При других хронических заболеваниях тренировка с более высокой интенсивностью привела к более значительным улучшениям как общего состояния, так и течения конкретного заболевания, по сравнению с более низкой интенсивностью ЛФ. Возможно, тренировки высокой интенсивности также более эффективны при ХНСБП.

Целью данного исследования было сравнить влияние высокоинтенсивной программы ЛФ с аналогичной программой умеренной интенсивности на инвалидность, боль, функцию, работоспособность и силу мышц живота/спины у пациентов с ХНСБП.

Методы. В рамках рандомизированного контролируемого исследования пациенты с ХНСБП проходили 12-недельную программу ЛФ (24 сеанса, 1,5 ч/сеанс, 2 раза в неделю) при высокой (HIT) или умеренной (MIT) интенсивности. До и после начала тренировок проводилась оценка испытуемых по следующим критериям: модифицированный индекс Освестри (MODI), интенсивность боли (числовая шкала оценки боли – NPRS), оценка выпадения функции (персонализированная функциональная шкала – PSFS), кардиопульмональный тест с нагрузкой для оценки физической работоспособности (VO_2 max, время велоэргометрии) и изометрический тест на определение максимальной мышечной силы для оценки силы мышц живота/спины (максимальный мышечный момент).

Результаты. В исследовании приняли участие 38 лиц (HIT: $n=19$, MIT: $n=19$); средний возраст – 44,1 года; среднее отклонение – 9,8; 12 мужчин. Показатели не отличались между группами на момент начала исследования. Между группами были выявлены различия ($p < 0,01$) в пользу HIT в отношении MODI, VO_2 max и времени велоэргометрии. Внутри группы улучшения ($p < 0,01$) были отмечены в обеих группах по показателям MODI (HIT: -64%, MIT: -33%), NPRS (HIT: -56%, MIT: -39%), PSFS (HIT: +37%, MIT: +39%), VO_2 max (HIT: +14%, MIT: +4%), времени велоэргометрии (HIT: +18%, MIT: +13%) и силы мышц спины (HIT: +10%, MIT: +14%).

Выводы. ЛФ высокой интенсивности показала себя возможным, хорошо переносимым и эффективным методом лечения ХНСБП. Кроме того, при высокой интенсивности тренировок отмечается более заметный эффект в отношении инвалидности и физической работоспособности, чем от аналогичной ЛФ, выполняемой при умеренной интенсивности.

Verbrugghe J. et al. Exercise intensity matters in chronic nonspecific low back pain rehabilitation. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019.

Легкие галлюцинации при болезни Паркинсона: слабый симптом с серьезными клиническими последствиями

Психоз является одним из наиболее тяжелых осложнений болезни Паркинсона (БП). Хотя исследования психоза при БП были ранее сосредоточены на изучении хорошо структурированных зрительных галлюцинаций, в настоящее время, в соответствии с принятием новых диагностических критериев, легкие галлюцинации выделяются как наиболее распространенные психотические нарушения при БП.

Целью этого обзора является всестороннее описание клинических и исследовательских данных о легких галлюцинациях при БП и обеспечение дальнейшего понимания их потенциальных последствий для лечения и прогноза БП.

Методы. В ноябре 2018 г. был проведен поиск на основе данных базы PubMed для выявления статей о легких психотических расстройствах при БП.

Результаты. Легкие галлюцинации часто предшествуют возникновению хорошо структурированных зрительных галлюцинаций и связаны с другими немоторными проявлениями, такими как расстройство сна и депрессия. Характер функциональных изменений головного мозга, связанных с легкими галлюцинациями, затрагивает области, отвечающие за обработку зрительной информации и концентрацию внимания, которые имеют много общего с изменениями, описанными у пациентов с хорошо структурированными зрительными галлюцинациями. Дисфункция кортикальных связей у пациентов с легкими галлюцинациями может быть ранним показателем более тяжелой формы заболевания.

Выводы. Хотя данный симптом называется «слабым», легкие галлюцинации могут иметь серьезные клинические и прогностические последствия. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, связаны ли легкие галлюцинации с более высоким риском развития тяжелых психотических осложнений, ухудшением когнитивных функций или более быстрым прогрессированием заболевания. Понимание нейробиологических основ легких галлюцинаций может послужить основой для будущих исследований, чтобы выявить прогрессирующую дисфункцию нервных связей, ведущую к более тяжелым формам психоза при БП.

Lenka A. et al. Minor hallucinations in Parkinson disease: a subtle symptom with major clinical implications. *Neurology.* 2019.

УЗИ периферических нервов помогает выявить хронические невропатии, поддающиеся лечению, без электродиагностических признаков демиелинизации

В данном исследовании представлена серия из 6 случаев в отношении 6 пациентов, не получавших лечения, с клиническими фенотипами, характерными для хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP) и мультифокальной моторной нейропатии (MMN), поддающихся лечению, без электродиагностических признаков демиелинизации, но с аномальными данными периферических ультразвуковых исследований (УЗИ).

Методы. Все 6 пациентов прошли полный набор дополнительных исследований, включая расширенные исследования нервной проводимости (NCS). Также было выполнено стандартизированное УЗИ срединных нервов и плечевого сплетения с целью оценки диагностической ценности сонографии.

Результаты. NCS не выявило нарушений проводимости либо других признаков демиелинизации ни у одного из 6 пациентов. Сонографические признаки увеличения диаметра нерва присутствовали у всех пациентов и были наиболее заметны в проксимальных сегментах срединного нерва и плечевого сплетения. Лечение внутривенным иммуноглобулином привело к объективному клиническому улучшению.

Выводы. Данное исследование показывает, что УЗИ периферических нервов представляет собой полезный дополнительный диагностический инструмент для выявления воспалительных невропатий, поддающихся лечению.

Goedee H.S. et al. Nerve ultrasound can identify treatment-responsive chronic neuropathies without electrodiagnostic features of demyelination. *Muscle Nerve.* 2019.

Moon C. et al., 1988; Botros W. et al., 1989; Beasley C. et al., 1991; Cunningham L. et al., 1994; Weisler R. et al., 1994; Van Moffaert M. et al., 1995; Munizza C. et al., 2006).

За рандомізованого подвійного сліпого порівняння впливу тразодону й пароксетину позитивний ефект мали понад 85% пацієнтів із кожної групи, 2/3 пацієнтів мали ремісію. Проте тразодон значно краще усував порушення сну (Kasper S. et al., 2005). Нещодавно проведений систематичний огляд седативної та снодійної ефективності тразодону виявив, що препарат має сприятливий профіль переносимості й безпеки та мінімальний ризик формування залежності. Отже, тразодон є препаратом вибору за наявності безсоння у структурі депресії, особливо в пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями, при соматоформних болевих розладах, деменції, алкогольний залежності, психіатричних розладах, безсонні через вагітність і після менопаузи, посттравматичному стресовому розладі та в здорових людей із порушеннями сну, надуживанням кофеїну тощо. У наступних дослідженнях доцільно вивчити ефективність і безпеку тразодону в дітей, у різних вікових групах пацієнтів із вторинним безсонням (апноє уві сні, хронічний біль, фіброміалгії), а також дослідити здатність препарату покращувати прогноз інших захворювань шляхом нормалізації сну (Jaffer K. et al., 2017).

Щодо профілю безпеки, то згідно з настановами Національної служби охорони здоров'я Великої Британії тразодон є препаратом першої лінії для лікування пацієнтів із депресивними розладами, порушеннями сну, а також у пацієнтів із підвищеним ризиком кровотеч і серцево-судинною патологією (NHS, 2017). Препарат має мінімум виявів побічної дії (рис.), серед них седативний ефект, який за тривожно-депресивних розладів часто відіграє позитивну роль.

На вітчизняному ринку тразодон представлений препаратом Триттіко (країна-виробник – Італія, постачальник – ТОВ «ДілеоФарма») в кількох формах: таблетки пролонгованої дії по 75 або 150 мг, а також вкриті плівковою оболонкою Триттіко XR по 300 мг, які мають правильну фармакокінетичну модель без піків зі швидким формуванням плато, що забезпечує абсолютну ефективність при вживанні 1 раз на добу.

Показання та рекомендовані дози: за тривожно-депресивних розладів краще призначати Триттіко XR 150 або 300 мг до прийому їжі. При порушеннях сну, вегетостабілізації, ситуативних соматоформних розладах (СФР) рекомендовано Триттіко в дозі 75 мг за 1-2 год до сну. Якщо СФР персистує понад місяць, призначають Триттіко по 150 мг на добу перед сном. Початкова доза завжди має становити 75-150 мг перед сном із поступовим титруванням (за необхідності) до досягнення добової дози 300 мг за 1-2 прийоми.

Отже, за недостатнього ефекту від етіотропної терапії ПСР препаратом вибору є дієвий і безпечний модулятор серотонінової системи тразодон (Триттіко), мультимодальна рецепторна дія котрого забезпечує дозозалежний гіпноседативний, анксиолітичний та антидепресивний ефекти.

Підготувала Ольга Королюк



Підготувала Дар'я Мазепина