# Психофармакотерапия в общесоматической сети (соматотропные эффекты, совместимость с соматотропными препаратами)

**Введение**

   При лечении психических расстройств у пациентов с соматическими заболеваниями возникают показания к одновременному назначению различных видов психотропных препаратов и средств, используемых в клинике внутренних болезней. При этом необходимо учитывать соматотропные эффекты психофармакотерапии, а также лекарственные взаимодействия психо- и соматотропных медикаментов. Соответственно на первый план выдвигается проблема выбора психотропных препаратов, предпочтительных для использования в общесоматической сети. Результаты ряда исследований, выполненных сотрудниками отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств под руководством члена-корр. РАМН А.Б. Смулевича, НЦПЗ РАМН, свидетельствуют о том, что к таким препаратам могут быть в первую очередь отнесены транквилизаторы различных химических групп, а также некоторые антидепрессанты и нейролептики, обладающие минимальным влиянием на соматические функции, низкой вероятностью неблагоприятного взаимодействия с соматотропными средствами.   
   **Транквилизаторы**

   Безопасность использования транквилизаторов (анксиолитиков) связана с отсутствием неблагоприятных влияний на ряд функциональных систем организма, а также интеракций с соматотропными препаратами. Единственным достаточно часто встречающимся нежелательным эффектом транквилизаторов (15,4% от числа всех лечившихся) является "поведенческая токсичность" (сонливость в дневные часы, миореклаксация, нарушение внимания и координации движения). В то же время воздействие транквилизаторов на функции внутренних органов носит весьма ограниченный характер. Транквилизаторы не оказывают значимого влияния на частоту дыхания, насосную функцию сердца, уровень артериального давления, проводимость кардиомиоцитов, аппетит и жировой обмен, не способствуют замедлению пассажа пищи по кишечнику, развитию гематологических осложнений. Следует также подчеркнуть, что ни в одном из случаев использования транквилизаторов в ходе клинических исследований не было отмечено отрицательного воздействия на функции печени, почек, эндокринных желез. Указанные результаты практически полностью совпадают с данными ряда публикаций. В литературе приводятся лишь отдельные упоминания о возможности обратимого и нефатального угнетения дыхательного центра при внутривенном введении высоких доз диазепама (реланиум, седуксен), особенно у пациентов, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких. Причем такой эффект не обнаруживается у других производных бензодиазепина, а также транквилизаторов иных химических групп (например, блокатора гистаминовых H1-рецепторов гидроксизина).   
   Сходным образом в литературе имеются только единичные сообщения о том, что некоторые анксиолитики (диазепам при внутривенном введении и лоразепам при пероральном) могут незначительно снижать сократимость миокарда и, как следствие, немного уменьшать сердечный выброс . Указывается, что большинство транквилизаторов практически не влияют на артериальное давление, и лишь при их передозировке возможна невыраженная артериальная гипотония .   
   Вероятность угнетающего действия анксиолитиков на костномозговое кроветворение минимальна. Так, на фоне приема производных бензодиазепина гематологические осложнения (лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия) возникают чрезвычайно редко и являются обратимыми. Не обладают транквилизаторы и клинически значимыми эффектами в отношении эндокринной системы. Исключение составляют чрезвычайно редкие случаи незначительно выраженной гиперпролактинемии, гипергликемии и глюкозурии.   
   Завершая перечисление соматотропных эффектов транквилизаторов, следует подчеркнуть, что рассматриваемые препараты обладают и рядом терапевтически желательных воздействий. Так, в ряде экспериментальных работ показано, что производные бензодиазепина (диазепам, хлордиазепоксид, феназепам) и карбаминовых эфиров замещенного пропандиола (мепротан) уменьшают риск возникновения тяжелых желудочковых аритмий и фибрилляции желудочков как при острой ишемии, так и при реперфузии миокарда. В частности, феназепам в средней дозе 1,5 мг/сут оказывает заметное антиаритмическое действие на самые разные нарушения ритма - желудочковую и наджелудочковую экстрасистолию, пароксизмы мерцания - трепетания предсердий, вероятнее всего, в результате положительного хроно- и дромотропного эффектов центрального происхождения (подавление парасимпатических влияний ЦНС на проводящую систему сердца).   
   Монотерапия бензодиазепинами эффективна при так называемых функциональных нарушениях ритма сердца (синусовая тахикардия, предсердная и желудочковая аритмия, пароксизмы мерцания предсердий). Так, в совместном исследовании (отделение по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НЦПЗ РАМН и кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова) показано, что более чем у 1/3 из 200 пациентов с рассматриваемыми нарушениями ритма сердца назначение бензодиазепиновых анксиолитиков (хлордиазепоксид, оксазепам, медазепам, диазепам, бромазепам, тофизопам) сопровождается полной редукцией болезненных проявлений. В частности, применение феназепама (в дозе 0,75-1,5 мг/сут) и бромазепама (в дозе 3-9 мг/сут) в течение 2 нед приводило к лучшему терапевтическому результату, чем антиаритмики в стандартных дозах.   
   В некоторых публикациях указывается, что транквилизаторы обладают самостоятельным коронаролитическим эффектом. Например, при внутривенном введении диазепама наблюдается значимое увеличение кровотока по венечным сосудам как у здоровых людей (в отсутствие коронарной недостаточности), так и у больных ишемической болезнью сердца. Рекомендуется даже использовать бензодиазепиновые анксиолитики в реаниматологической практике для "откладывания" повышения потребности в кислороде у тяжелобольных, особенно с сочетанной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, которым необходимо проводить те или иные манипуляции. Так, в исследовании J.Harding и соавт. показано, что мидазолам (в отличие от плацебо) в дозе 0,015 или 0,03 мг/кг непосредственно перед проведением физиотерапевтических процедур значимо тормозит прирост числа сердечных сокращений и систолического артериального давления. При этом происходит "откладывание" увеличения потребности в кислороде, что позволяет эффективнее и безопаснее осуществлять уход за больными.  
   Большинство транквилизаторов (производные бензодиазепина и гидроксизин) уменьшают желудочную секрецию и снижают содержание в желудочном соке пепсина и соляной кислоты в результате как прямого антихолинергического, так и центрального седативного и вегетостабилизирующего действия. Такие эффекты рассматриваемых психотропных средств используются при комбинированном лечении язвенной болезни. Возможность применения транквилизаторов в гастроэнтерологии связана с их противорвотным действием, которое распространяется даже на диспепсические явления, вызванные приемом химиотерапевтических препаратов или радиационной терапией, а также на "тошноту и рвоту ожидания", возникающие у онкологических больных перед началом очередного курса химиотерапии.   
   Предпочтительность использования транквилизаторов у больных соматическими заболеваниями обусловлена редкостью интеракций с соматотропными препаратами. Так, в ходе проведенных клинических исследований установлено лишь некоторое усиление поведенческой токсичности рассматриваемых психотропных средств при их совместном назначении с неселективными b-адреноблокаторами (пропранолол). В то же время транквилизаторы не вступали во взаимодействие с центральным a2-адреномиметиком клонидином (клофелином), блокаторами кальциевых каналов (БКК), нитратами, антиаритмиком, принадлежащим IV классу (дилтиазем), сердечными гликозидами, диуретиками, назначавшимися больным антиагрегантами.   
   Такие результаты соответствуют данным литературы, согласно которым транквилизаторы если и вступают в неблагоприятные интеракции с соматотропными препаратами, то эффекты такого взаимодействия не столь выражены. В частности, совместное применение неселективных b-адреноблокаторов (пропранолол) и транквилизаторов может способствовать некоторому усилению поведенческой токсичности психотропных средств. Гораздо реже аналогичные эффекты возникают при сочетании транквилизаторов с центральными a2-адреномиметиками, блокаторами кальциевых каналов.   
   При совместном применении транквилизаторов и диуретиков может отмечаться незначительное усиление артериальной гипотонии. Столь же умеренны результаты взаимодействия сочетания производных метилксантина (эуфиллин, теофиллин) с анксиолитиками. Так, при совместном назначении производных метилксантина и бензодиазепина может произойти незначительное увеличение артериального давления. Иногда наблюдается ускорение биотрансформации теофиллина при совместном назначении с диазепамом. Гель-структурные антациды (альмагель, маалокс) ухудшают всасывание бензодиазепиновых транквилизаторов. Однако, несмотря на это, полнота абсорбции при этом не страдает, и соответственно клинические эффекты рассматриваемых анксиолитиков наступают позднее.   
   Блокатор Н2-гистаминовых рецепторов циметидин за счет угнетения печеночного метаболизма снижает клиренс и несколько увеличивает содержание в крови ряда производных бензодиазепина (диазепам, хлордиазепоксид, мезапам, алпразолам), что легко корригируется некоторым снижением доз психотропных средств. Однако фармакокинетика других препаратов этой группы (оксазепам и лоразепам) при комбинации с циметидином не изменяется. Известно, что мепротан и диазепам снижают активность сравнительно редко использующихся в клинике антикоагулянтов непрямого действия. В частности, отмечено увеличение протромбинового индекса при сочетании бензодиазепинов с варфарином. Наконец, упоминается, что при сочетании антидиабетических препаратов с производными бензодиазепина наблюдается некоторое усиление гипогликемического эффекта.   
   **Антидепрессанты**  
   Для лечения психических расстройств в общесоматической практике наиболее предпочтительны антидепрессанты (тимолептики) нового поколения: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС: флуоксетин - прозак, сертралин - золофт, пароксетин - паксил, циталопрам - ципрамил); селективные блокаторы обратного захвата норадреналина (СБОЗН: миансерин - леривон); обратимые ингибиторы МАО-А (пиразидол); селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС: тианептин - коаксил). Безопасность и переносимость некоторых из этих антидепрессантов была продемонстрирована в ходе собственных клинических исследований. Так, показано, что флуоксетин, миансерин, тианептин практически не влияют на функции дыхательного центра. Аналогичным образом при приеме рассматриваемых антидепрессантов не отмечено клинически значимых изменений сократительной функции сердца, ортостатической гипотензии, нарушений сердечного ритма и проводимости. Указанные тимолептики не оказывают неблагоприятного воздействия на почки, костный мозг, периферические железы внутренней секреции. Воздействие флуоксетина, миансерина, тианептина на органы желудочно-кишечного тракта, хотя и отчетливо, также носит ограниченный характер (тошнота, редко рвота, диарея).   
   Приведенные сведения во многом совпадают с данными, содержащимися в публикациях, посвященных анализу соматотропных эффектов тимолептиков. В частности, указывается, что антидепрессанты рассматриваемых групп практически не влияют на функции дыхательного центра, сократимость сердца (даже в высоких дозах). Ортостатические явления при приеме миансерина и тианептина возникают очень редко. СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин), по-видимому, вообще не влияют на артериальное давление и не вызывают явлений ортостатизма. Рассматриваемые препараты почти не воздействуют на ритм и проводящую систему сердца, не изменяют картину ЭКГ1 .   
   СИОЗС, СБОЗН и ССОЗС не обладают гепатотоксичностью. Такие СИОЗС, как флуоксетин и пароксетин, а также ССОЗС и СБОЗН не оказывают токсического действия на почки, не вызывают затруднений при мочеиспускании2. СИОЗС (флуоксетин), ССОЗС не оказывают токсического влияния на костный мозг. Что касается СБОЗН (миансерин), то при их приеме описываются лишь единичные случаи развития агранулоцитоза.   
   Наиболее частые упоминания о соматотропном влиянии СИОЗС и ССОЗС связано с их воздействием на желудочно-кишечный тракт. Однако и эти побочные эффекты обычно не носят чрезмерно выраженного характера. Указывается, например, что селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетин (при достаточно длительном приеме) приводит к уменьшению аппетита и может вызывать снижение массы тела. Воздействие других СИОЗС (пароксетин, сертралин, флувоксамин) на массу тела не столь значительно. При их приеме отмечается менее значительное снижение массы тела. Назначение же циталопрама вообще не сопряжено с каким-либо изменением массы тела. Наконец, прием тианептина (ССОЗС) обычно сопровождается небольшим увеличением массы тела.   
   Указывается, что СИОЗС (флуоксетин, сертралин) могут усиливать перистальтику и даже вызвать диарею. Достаточно частым побочным эффектом СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин) и ССОЗС является тошнота.   
   Безопасность и переносимость рассматриваемых антидепрессантов обеспечивается также сравнительно благоприятным спектром их взаимодействий с соматотропными препаратами. Так, в ходе собственных клинических исследований выявлены лишь два случая интеракции миансерина с центральным a-адреномиметиком клонидином (при этом отмечался подъем АД на 25 и 30 мм рт.ст.). В остальных наблюдениях антидепрессанты не вступали в клинически значимые взаимодействия с b-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, различными антиаритмиками (амиодарон, хинидин, пропафенон, этацизин), сердечными гликозидами, мочегонными средствами.   
   По сведениям литературы, интеракции СИОЗС, ССОЗС, СБОЗН и соматотропных препаратов носят достаточно ограниченный характер. В частности, сообщается, что СБОЗН (миансерин) действительно могут уменьшать гипотензивный эффект клонидина, подавляя обратный захват норадреналина и увеличивая его содержание в синаптической щели, а также блокируя обратный захват молекул клонидина пресинаптической мембраной. Некоторые СИОЗС (флувоксамин) за счет угнетения печеночного метаболизма пропранолола вызывают повышение концентрации последнего в плазме крови, что приводит к дополнительному снижению ЧСС и диастолического артериального давления при физической нагрузке. Однако перечисленные эффекты не были продемонстрированы у других препаратов рассматриваемой группы антидепрессантов. Так, при сочетании b-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол) и иных СИОЗС (сертралин, пароксетин, флуоксетин) не отмечено ни клинически значимых взаимодействий, ни изменений ЭКГ.  
   В литературе сообщается о возможном нарушении метаболизма в печени многих БКК (дилтиазем, верапамил, нифедипин, фелодипин) при сочетании с СИОЗС (флуоксетин и флувоксамин). Однако такие данные не подтверждаются в других публикациях. Обнаруживаются отдельные сообщения о том, что флуоксетин увеличивает концентрацию в плазме крови достаточно редко используемого в клинической практике антиаритмика флекаинида (класс Ic). Однако при сочетанном применении флуоксетина с другими антиаритмическими препаратами неблагоприятных эффектов не отмечено.   
   При одновременном приеме препаратов наперстянки и многих СИОЗС происходит замещение гликозидов в участках связывания с сывороточными белками, что теоретически может приводить к увеличению свободной фракции производных наперстянки и повышению риска их неблагоприятных эффектов. Однако в клинических условиях данный эффект, причем весьма невыраженный и редкий, отмечен только при совместном применении сердечных гликозидов с пароксетином и флуоксетином. Для других СИОЗС такое взаимодействие нехарактерно.   
   СИОЗС, ССОЗС и СБОЗН не вступают в клинически значимые взаимодействия с диуретиками. Так, не отмечено существенного влияния флуоксетина на фармакокинетику гидрохлоротиазида, а также развития артериальной гипотонии при их совместном применении. Показано, что флуоксетин не изменяет фармакокинетику варфарина. Данные литературы свидетельствуют, что биодоступность некоторых препаратов из группы СИОЗС (флуоксетин) при сочетании с антацидными препаратами не снижается и такие антидепрессанты не вступают в клинически значимые взаимодействия с циметидином. СИОЗС, ССОЗС не влияют на эффекты нестероидных противовоспалительных средств и некоторых антидиабетических препаратов (толбутамид).  
   **Нейролептики**  
   Среди нейролептиков в качестве предпочтительных для использования в общесоматической сети рассматриваются некоторые производные фенотиазина (алимемазин - терален; промазин - пропазин; тиоридазин - сонапакс; перфеназин - этаперазин), тиоксантена (хлорпротиксен), бензамиды (сульпирид - эглонил, тиаприд - тиапридал), некоторые атипичные нейролептики - оланзапин (зипрекса), рисперидон (рисполепт). Перечисленные медикаментозные средства при использовании в терапевтических дозах, как правило, оказывают достаточно слабое воздействие на функции дыхательного центра (могут применяться даже у пациентов с недостаточностью кровообращения), не обладают аритмогенным эффектом. Некоторые медикаменты (пропазин, хлорпротиксен) могут вызывать синусовую тахикардию за счет своего адренолитического и антихолинергического действия.  
   Рассматриваемые нейролептические препараты (в том числе пропазин, рисперидон, оланзапин) обладают незначительным гипотензивным эффектом, а сульпирид (эглонил), наоборот, может вызывать даже небольшое повышение артериального давления. Нейролептики, предпочтительные для использования в общесоматической сети, не оказывают гепатотоксического действия, могут лишь незначительно увеличивать массу тела (при длительной терапии), а блокатор D2-дофаминовых рецепторов - тиаприд, который обладает анорексигенным действием, может даже способствовать некоторому ее снижению. Исключение составляет лишь рисперидон, применение которого может сопровождаться клинически значимым повышением массы тела (в среднем на 2,3 кг).  
   Обсуждаемая группа нейролептиков не обладает выраженным антихолинергическим действием, распространяющимся на вегетативную регуляцию органов мочевыделительной системы. Соответственно при их приеме, как правило, не отмечается задержки мочи, и в частности у больных с аденомой предстательной железы3. Не обнаруживается также токсического воздействия на костный мозг и систему свертывания крови.  
   Более того, некоторые из нейролептических препаратов обладают терапевтически желательными соматотропными эффектами и даже находят применение и в терапии заболеваний внутренних органов. Так, сульпирид (эглонил) уменьшает желудочную секрецию, снижает содержание в желудочном соке пепсина и соляной кислоты4. Согласно современным данным, сульпирид вполне может применяться для ускорения заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки5. Сульпирид и перфеназин обладают антиэметическими свойствами и могут назначаться для лечения тошноты, рвоты различного происхождения. Тиаприд (тиапридал), относящийся к селективным антагонистам D2-допаминовых рецепторов, редуцирует алгические симптомы независимо от характера и причин их возникновения. Этот препарат рекомендуется применять с целью обезболивания (суставные боли при ревматоидном артрите и др.).  
   Нейролептики, предпочтительные для использования в общесоматической сети, практически не обнаруживают интеракции с соматотропными препаратами. Исключением является лишь блокатор D2-допаминовых рецепторов (тиаприд), являющийся конкурентным агонистом центральных a-адренорецепторов и снижающий гипотензивный эффект препаратов группы клонидина. При этом возможно увеличение свойственных этому нейролептику побочных эффектов (седативное действие, экстрапирамидные расстройства). Аналогичный исход может наблюдаться и при совместном назначении рассматриваемого препарата с метилдопой.  
   Таким образом, представленные данные свидетельствуют о возможности выявления в ряду психотропных средств группы препаратов, предпочтительных для использования в общесоматической сети. Очевидно, что терапия психических расстройств с помощью этих сравнительно безопасных препаратов, назначенных консультантом-психиатром, может реализовываться врачом-интернистом. При этом создаются условия для оптимизации специализированной помощи в общесоматической сети.   
   *Список использованной литературы можно получить в редакции.*

1 Описаны единичные случаи развития брадикардии на фоне приема флуоксетина  
2 Следует, однако, иметь в виду, что некоторые СИОЗС не могут использоваться у больных с тяжелой почечной недостаточностью или требуется снижение суточных доз.  
3 Необходимо помнить, что у больных с тяжелой почечной недостаточностью при использовании нейролептиков требуется коррекция доз в сторону их снижения.  
4 На фоне приема сульпирида отмечается улучшение кровоснабжения и ускорение восстановительных процессов в стенках желудка и кишечника, что способствует более быстрому рубцеванию язв [Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю. // Рус. мед. журн. 1996; 1: 4-10].  
5 Следует, однако, иметь в виду, что сульпирид (эглонил) за счет блокады дофаминергических рецепторов тормозит секрецию гормона роста и повышает уровень пролактина в крови. У женщин могут появиться дисменорея и аменорея, галакторея; описаны случаи самопроизвольных абортов. У мужчин возникает гинекомастия, иногда даже сопровождающаяся галактореей.

Статья М.Ю. Дробижева "Психофармакотерапия в общесоматической сети (соматотропные эффекты, совместимость с соматотропными препаратами)"