

С. Г. Нетрусова

## АСПЕКТЫ И ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

С. Г. Нетрусова

## АСПЕКТИ ТА МОЖЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПІЇ

S. Netrusova

## ASPECTS AND POSSIBILITIES OF COMBINATION PHARMACOTHERAPY

В статье на основании анализа данных литературы показаны преимущества и недостатки комбинированной психофармакотерапии. Особое внимание уделено важности использования адекватных доз психотропных препаратов. Это позволяет, в большинстве случаев, достигнуть желаемого клинического эффекта.

Между тем, не всегда представляется возможным эффективно воздействовать на все синдромы патологического процесса, используя только один препарат. Часто возникает необходимость в комбинированной психофармакотерапии.

На примере сульпирида (Бетамакс) показано, что зная фармакологические особенности препарата, возможно эффективно и безопасно комбинировать его с другими психотропными препаратами, избегая при этом нежелательных клинических реакций и лекарственных взаимодействий. Приведены примеры возможных комбинаций.

**Ключевые слова:** психофармакотерапия, комбинированная фармакотерапия, лекарственные взаимодействия, сульпирид (Бетамакс)

У статті на підставі аналізу даних літератури показано переваги та недоліки комбінованої психофармакотерапії. Особливу увагу приділено важливості використання адекватних доз психотропних препаратів. Це дозволяє, в більшості випадків, досягти бажаного клінічного ефекту.

Проте, не завжди є можливим ефективно впливати на всі синдроми патологічного процесу, використовуючи лише один препарат. Час від часу виникає необхідність у комбінованій психофармакотерапії.

На прикладі сульпириду (Бетамакс) показано, що знання фармакологічних особливостей препарату дозволяє ефективно та безпечно комбінувати його з іншими психотропними препаратами, уникаючи при цьому небажаних клінічних реакцій і лікарських взаємодій. Наведено приклади можливих комбінацій.

**Ключові слова:** психофармакотерапія, комбінована фармакотерапія, лікарські взаємодії, сульпірид (Бетамакс)

The article based on an analysis of the literature shows the advantages and disadvantages of combination pharmacotherapy. Particular attention is paid to the importance of using adequate doses of psychotropic drugs. This allows in many cases to achieve the desired clinical effect.

Meanwhile, it is not always effectively possible to affect all of pathological syndromes of the process using a single drug, even in the correct dosage. Often there is a need for combined pharmacotherapy.

For example sulpiride (Betamax) have shown that pharmacological characteristics knowing preparation may safely and effectively combined with other psychotropic agents, while avoiding adverse clinical reactions and drug interactions. The article suggests some examples of possible combinations.

**Keywords:** psycho-pharmacotherapy, combined pharmacotherapy, drug interactions, sulpiride (Betamax)

Проблема комбинированного применения психотропных средств при лечении психических заболеваний имеет огромную актуальность. Монотерапия представляется более простым и безопасным методом. Однако, в повседневной клинической практике использование только одного препарата, в большинстве случаев, бывает невозможно. Это связано со следующими обстоятельствами:

— редукция некоторых психопатологических состояний не поддается монотерапии и наблюдается только при комбинированном лечении,

— не все элементы психопатологического состояния дают положительный ответ на применение одного препарата,

— побочные эффекты, возникающие при монотерапии, требуют для их купирования назначения других средств [1, 2].

Но комбинированная терапия может вызывать возможное неблагоприятное взаимодействие препаратов и приводить как к снижению ее эффективности, так и к усилению побочных реакций. Это требует большого внимания и осторожности, как со стороны врача, так и со стороны пациента, так как может усложнять режим приема препаратов, вплоть до отказа пациента от терапии.

В психофармакотерапии всегда существовало и сохраняется до настоящего времени противобор-

ство двух тенденций: с одной стороны, доказывалась надежность монотерапии и подчеркивалась потенциальная опасность комбинированного применения психотропных препаратов, с другой — обосновывались перспективы комплексного лечения.

Успех лечения в наибольшей степени зависит от адекватного выбора лекарственного средства и от тех критериев, которыми при этом руководствуется врач. С одной стороны, существует нозологический подход при планировании терапии, когда при выборе препарата рассматривается только диагноз и при этом не учитывается синдром и его структура. С другой стороны, выбор препарата в большей степени определяется характером клинической картины, т. е. синдромом.

Для успешной терапии, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях, необходимы правильный выбор препарата, адекватная его доза, длительность применяемой терапии, адекватное сочетание препаратов, а также немедикаментозных методов лечения, и немаловажно — доверие больного, что обеспечивает соблюдение им режима терапии.

Представление об одинаковой эффективности препаратов одного класса при лечении больных определенной нозологической формы приводит к шаблонной терапии, без учета особенностей клинической картины.

Подробнее хотелось бы остановиться на адекватной дозе психотропных препаратов. Безусловно, нужно

учитывать индивидуальную чувствительность больных к терапии и выраженность побочных действий лекарств. Но с другой стороны, для некоторых нейролептиков и антидепрессантов существует так называемое терапевтическое окно: если концентрация лекарства меньше его нижней границы, то терапевтический эффект не будет достигнут, если выше — то резко повышается риск побочных явлений и осложнений. А лечебное действие лекарственных средств как раз и зависит от адекватных доз, обеспечивающих концентрацию препарата в пределах терапевтического окна.

Очень «осторожные» психиатры, прикрываясь избитой фразой «Не навреди», боясь ответственности за возникновение возможных побочных действий при применении психотропных препаратов, преднамеренно или по незнанию назначают заниженные дозы, которые не попадают в терапевтическое окно, а также гораздо медленнее, чем рекомендовано, наращивают дозы, которые сами определяют «на глаз», что приводит к хронизации психического заболевания, а также формирует резистентность к последующей терапии.

К сожалению, на сегодняшний день в Украине не представляется реальной возможности определить с помощью лабораторных методов уровень концентрации в сыворотке крови больного того ли иного психотропного препарата, особенно это касается именно нейролептиков и антидепрессантов. Но никто еще не отменял Закон Украины «Про лікарські засоби» от 30.06.99 г., который является юридической основой психофармакотерапии. Документ содержит информацию о необходимости назначения **средних и высших доз препаратов**, определенных фирмами-производителями на основании клинических испытаний. Подзаконные документы являются рекомендательными и правомочны оптимизировать дозирование лекарственных средств без изменения фиксированных в Госреестре основных характеристик препарата. При этом мы даже себе не можем представить назначение приема половины или одной трети рекомендованной в инструкции дозы антибиотиков, гипотензивных и др. лекарственных средств. В психиатрии вышеуказанная ситуация встречается, к сожалению, нередко.

Частым примером некорректной терапии является бездумное назначение больному в начале лечения сразу нескольких, часто сходных по действию или плохо совместимых препаратов. Большинство из этих лекарств назначается в недостаточных «половинных или четвертинных» дозах. При этом в терапевтической практике в начале лечения не назначается несколько антибиотиков в дозах, значительно меньше рекомендованных. Такая тактика крайне вредна и свидетельствует о безграмотном подходе к лечению больного. Одновременное назначение нескольких лекарственных средств приводит к увеличению риска возникновения осложнений и побочных явлений, не позволяет подобрать наиболее эффективный для данного больного препарат, а врач лишается возможности понять, за счет какого лекарства наступило улучшение, а какое было неэффективным.

Одним из частых методов комбинированной терапии является сочетанное применение антидепрессантов и нейролептиков — двух важнейших классов психотропных препаратов. Согласно данным зарубежных

исследований, эта комбинация применяется у 20 % психически больных [1]. Чаще всего эту комбинацию назначают при лечении шизофрении и аффективных расстройств.

«В отделе психофармакологии НЦПЗ РАМН был проведен анализ частоты комбинированного использования антидепрессантов и нейролептиков при шизофрении и аффективных расстройствах. Материалом этого анализа послужили данные эпидемиологических карт проведенного в отделе геронтопсихиатрии НЦПЗ РАМН клинико-эпидемиологического исследования. Проведенный анализ показал, что антидепрессанты и нейролептики в комбинации друг с другом использовали в 41,5 % всех курсов психофармакотерапии. Было установлено, что при приступообразной шизофрении комбинированное лечение антидепрессантами и нейролептиками назначали в 50,6 % всех курсов, нейролептики — в 41,4 % и антидепрессанты — в 2,3 % — При монополярных депрессиях комбинированную терапию назначали в 57,4 % всех курсов, антидепрессанты — в 30,9 % и нейролептики — в 7,3 %» [1].

Депрессивные симптомы часто встречаются в клинической картине шизофрении и шизоаффективных расстройств. Они могут наблюдаться как во время острого психотического эпизода, так и в ремиссии в виде постпсихотических депрессий и в структуре негативных нарушений, а также являться результатом побочного действия нейролептиков.

Как показали клинические исследования, целесообразность присоединения антидепрессантов к терапии нейролептиками при различных типах депрессий, развивающихся в рамках шизофрении и шизоаффективных расстройств, остается спорной. В ряде двойных слепых сравнительных плацебо-контролируемых исследований было показано, что в период острого психотического эпизода комбинированное лечение антидепрессантами и нейролептиками менее эффективно, чем изолированное назначение нейролептика. «Так, при лечении острого шизофренического эпизода стандартными дозами галоперидола и трициклическими антидепрессантами не наблюдалось статистически значимого уменьшения депрессивных симптомов. Более того, обнаружена экзацербация психотических симптомов, что подтверждается увеличением показателей пунктов краткой психиатрической шкалы, отражающих нарушения мышления и галлюциаторную симптоматику, в группе больных, получавших трициклические антидепрессанты в дополнение к нейролептикам, и уменьшением соответствующих показателей в группе больных, получавших плацебо. Таким образом, в свете клинических и фармакологических данных добавление антидепрессантов к терапии нейролептиками в период лечения острого психотического эпизода является необоснованным» [1].

Поэтому, если у больного при наличии продуктивной симптоматики неприятного характера (осуждающие или оскорбляющие голоса, бред отношения, воздействия, преследования и т. д.) возникает сниженное настроение (... и это понятно), то проведя определенный курс терапии только одними нейролептиками, мы получим улучшение настроения и редукцию так называемой депрессивной симптоматики. А учитывая

возможную стимуляцию дофаминергических структур при применении антидепрессантов для лечения психотических состояний, мы рискуем получить усиление продуктивной симптоматики или хронизацию процесса.

М. П. Андрусенко, М. А. Морозова сообщают, что данные об эффективности антидепрессантов в комбинации с нейрорептиками ограничены и противоречивы при лечении постпсихотических депрессий у больных шизофренией, находящихся в стабильном состоянии [1].

Наиболее обоснованным является использование комбинации антидепрессантов и нейрорептиков при лечении бредовых депрессий. В 60—70-е годы были проведены исследования, которые показали, что эффективность различных трициклических антидепрессантов, используемых в обычных терапевтических дозах, при лечении бредовых депрессий составляет 20—40 %, тогда как эффективность комбинированной терапии антидепрессантами и нейрорептиками — около 70 %. В обзоре С. Chan и соавт., обобщивших результаты 12 исследований (общее число больных 1 054), было показано, что эффективность трициклических антидепрессантов при лечении бредовых депрессий существенно ниже, чем не бредовых (35 и 67 % соответственно). Было установлено, что эффективность комбинированной терапии антидепрессантами и нейрорептиками при бредовых депрессиях выше, чем монотерапия не только антидепрессантами, но и нейрорептиками [1, 2].

Более сложным является вопрос об эффективности комбинированного назначения антидепрессантов и нейрорептиков при так называемых чистых депрессиях, т. е. не включающих в свою структуру бредовые симптомы. И если на высоте депрессии наблюдается конгруэнтный депрессивному состоянию бред самообвинения или самоуничтожения, не следует спешить назначать нейрорептику одновременно с антидепрессантами больному, так как они своими побочными действиями могут ухудшить состояние больного. У больного на фоне приема антидепрессанта, адекватного по силе и дозе, спустя определенное время наступит редукция депрессивной симптоматики, а с ней уйдут и бредовые идеи. По отношению к таким больным обязательны суицидальная настороженность и необходимость обеспечения соответствующего режима.

Таким образом, при всех преимуществах монотерапии, позитивные стороны комбинированных схем существуют. Только вопрос в том, являются ли они рациональными или нерациональными и какие сочетания нежелательны и опасны.

В то же время существует ряд хорошо зарекомендовавших себя комбинаций, которые являются необходимыми и незаменимыми в клинической практике. К ним относится, к примеру, сочетание антипсихотиков с диазепамовыми препаратами при необходимости купирования психомоторного возбуждения и с учетом корригирующего действия диазепамовых препаратов в отношении лекарственного паркинсонизма.

Другим примером признанных комбинаций является назначение ряда психотропных средств в сочетании с сульпиридом. Своеобразие механизма действия этого препарата определяет атипичность его как нейрореп-

тика с активирующим и тимолептическим эффектами. Поэтому его часто называют тимонейрорептиком с минимальными побочными явлениями. Это обуславливает своеобразное соматотропное действие сульпирида при гастроэнтерологических, сенесто-ипохондрических и других психосоматических расстройствах. Сульпирид селективно связывается с дофаминовыми рецепторами (избирательная блокада постсинаптических рецепторов в D2- и частично D3-дофаминовых синапсах, что замедляет дофаминовую передачу), но не вступает во взаимодействие с другими типами рецепторов. Это обуславливает отсутствие у него адренергических, холинергических и гистаминергических эффектов, а значит, и побочных действий, связанных с этими эффектами [4—7].

В низких дозах (100—300 мг/сут.) сульпирид обладает активирующим эффектом за счет усиления проведения импульсов в D2-дофаминовых пресинаптических синапсах, что ведет к накоплению дофамина в межсинаптической щели. Поэтому в малых дозах сульпирид обладает активирующим, антидепрессивным действием, а также может улучшать когнитивные функции. Применение более высоких (300—3200 мг/сут.) доз сульпирида определяет его действие, как атипичного нейрорептика [8]. А центральная и периферическая блокада дофаминовых рецепторов объясняет его эффективность при некоторых соматоформных, а также функциональных соматических заболеваниях желудочно-кишечного тракта [4—7].

Поэтому сульпирид широко применяется в психиатрической практике как в виде монотерапии, так и в комбинации с психотропными препаратами при различных психических расстройствах невротического (соматоформного или соматизированного) круга, при аффективной и процессуальной патологии, имея свою особую терапевтическую нишу [9, 10].

Сульпирид применяется для купирования тревоги, в частности, при генерализованном тревожном и паническом расстройствах [11]. Однако, по мнению Точилова В. А. и соавт. (1998), сульпирид эффективен лишь при тревоге в структуре астенического симптомокомплекса и малоэффективен при тревожно-обсессивных расстройствах. «Тропность сульпирида к астеническому симптомокомплексу позволяет применять его в низких дозах при астенической психопатии» [5]. Есть сообщения об эффективности сульпирида при лечении нервной анорексии [12]. Как монотерапия сульпирид применяется при лечении невротических депрессий с преобладанием анергии, вялости, «маскированных» депрессий, сенесто-ипохондрических состояний.

В общемедицинской сети используются как психотропные, так и соматотропные свойства препарата. В частности, «сульпирид является препаратом выбора для лечения рассматриваемого контингента пациентов с нозогенными реакциями, органическими неврозами, депрессиями и расстройствами шизофренического спектра» [8, 9].

С. Н. Мосолов в своих работах определил следующие синдромы-мишени действия сульпирида у больных шизофренией:

«Депрессивные состояния — постпсихотическая (постшизофреническая) депрессия — 200—400 мг/сут.

Депрессивно-бредовые (депрессивно-параноидные состояния, депрессивно-ипохондрические, деперсонализационные, астеноанергические — 200—400 мг/сут.

Дефицитарные состояния (негативная симптоматика) — апато-абулические, эмоциональная нивелировка, аутизм, социальная изоляция, когнитивные нарушения, психомоторные нарушения (манерность, кататоническая симптоматика) — 200—400 мг/сут.

Параноидные (галлюцинаторно-бредовые) — параноидальный (ипохондрический), галлюцинаторно-параноидный, параноидный (персекуторный), парафренный — 1200—1800 мг/сут.» [13].

Хотя, впрочем, и по тимоаналептическому и антипсихотическому действию сульпирид относится к низкопотенциальным препаратам и, вероятно, поэтому монотерапия сульпиридом не столь широко применяется как в лечении депрессий средней и тяжелой степени, так и галлюцинаторно-бредовых психозов.

Комбинированная терапия сульпиридом с нейролептиками и атипиками при наличии депрессивного компонента у больных с галлюцинаторно-параноидной симптоматикой (в отличие от антидепрессантов) не имеет пропсихотического действия, поэтому успешно может применяться у больных без риска вызвать усиление продуктивной симптоматики.

Обоснованным является применение сульпирида в течение первых трех-четырех недель в комбинации с антидепрессантами для потенцирования или расширения спектра их психотропной активности при тревожно-депрессивных состояниях различного круга (депрессивные реакции, дистимии, рекуррентные депрессии, депрессивная фаза биполярного расстройства, инволюционные и сосудистые депрессии).

Интересной является та информация, что для преодоления терапевтической резистентности при шизофрении применение сульпирида в комбинации с лепонексом является успешным. «Большая эффективность такого сочетания объясняется тем, что клозапин в меньшей степени, чем другие нейролептики, блокирует дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы, а его сочетание с сульпиридом или амисульпридом, обладающими высоким сродством к этим рецепторам, позволяет более эффективно воздействовать на дофаминергический компонент патогенеза шизофрении» [14].

Таким образом, сульпирид имеет определенную область показаний, в которой он является препаратом незаменимым. При монотерапии эта область показаний является более узкой, чем перечень показаний для сульпирида в комбинированной терапии.

Применяя тот или иной препарат, важно хорошо понимать его свойства и возможности взаимодействовать в комбинированной терапии. В Украине представлен, на наш взгляд, оптимальный по критерию цена/качество генерический препарат Бетамакс (сульпирид). Применение Бетамакса в психиатрической практике, в частности в нашей клинике, как в монотерапии, так и в комбинации с другими психотропными препаратами, позволяет получать прогнозируемую эффективность терапии.

## Список литературы

1. Андрусенко М. П. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения / М. П. Андрусенко, М. А. Морозова // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т. 3, № 1.
2. Мазо, Г. Э. Применение комбинированной терапии антидепрессантами для лечения депрессии: взгляд на проблему / Г. Э. Мазо, Т. М. Шманева, А. С. Крижановский // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2010. — № 4. — С. 15—19.
3. Нуллер Ю. Л. Практические аспекты психофармакотерапии: трудности и ошибки / Ю. Л. Нуллер // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — № 4. — С. 16—18.
4. Дробижев М. Ю. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования / М. Ю. Дробижев // Там же. — 2004. — № 6 (4). — С. 173—179.
5. Овсянников С. А. Сульпирид — атипичный нейролептик широкого спектра действия / С. А. Овсянников // Там же. — 2003. — № 5 (2). — С. 72—73.
6. Данилов Д. С. Сульпирид: применение в психиатрии и соматической медицине / Д. С. Данилов. — Томск : Изд-во «Иван Федоров», 2011. — 60 с.
7. Калинин В. В. Парадоксы эглонила — атипичного нейролептика биполярного действия / В. В. Калинин // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001; 3 (6). — С. 207—209.
8. Костюкова Е. Г. Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов / Е. Г. Костюкова // Социальная и клиническая психиатрия. — 2001; 11 (2). — С. 97—101
9. Смулевич А. Б. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида) / А. Б. Смулевич, С. В. Иванов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000; Т. 2, № 3. — С. 112—114.
10. Диагностика и фармакотерапия депрессий у соматических больных / [Смулевич А. Б., Сыркин А. Л., Дробижев М. Ю., Лебедева О. И.] // РМЖ. — 1998; 4. — С. 4—15.
11. Ястребов Д. В. Эффективность препарата «Эглек» (сульпирид) в качестве средства заместительной терапии у больных, длительно принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы / Ястребов Д. В., Чеберда О. А., Костычева Е. А. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005; 7 (4). — С. 200—206.
12. Vandereycken W. Neuroleptics in the short-term treatment of anorexia nervosa: A double-blind placebo-controlled study with sulphiride / W. Vandereycken // British Journal Psychiatry. — 1984; 144: 288—292.
13. Мосолов С. Н. Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов / С. Н. Мосолов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — Т. 2 (Приложение 3). — С. 3—6.
14. Данилов Д. С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления / Д. С. Данилов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2008. — № 10. — С. 81—86.

Надійшла до редакції 03.09.2013 р.

**НЕТРУСОВА Светлана Григорьевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением кризисных состояний, Киевская городская клиническая психоневрологическая больница №1, г. Киев, e.mail: netrusova.s@gmail.com

**NETRUSOVA Svetlana**, MD, PhD, Head of the Department of Crisis Conditions, Kyiv City Clinical Psychiatric Hospital No. 1, e.mail: netrusova.s@gmail.com