

Т.А. Караваева^{1,2,3}, А.В. Васильева^{1,4}, Т.Ю. Семиглазова^{2,4}

Особенности психофармакотерапии онкологических больных с тревожными расстройствами

¹ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России,

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

У больных с онкологическими заболеваниями в качестве коморбидных психопатологических проявлений наиболее часто встречаются непсихотические тревожные расстройства пограничного уровня. Назначение психофармакотерапии этим пациентам требует комплексного учета клинических и психосоциальных факторов, особенностей протекания опухолевого процесса, прогноза заболевания, фармакологических взаимодействий. В статье предложен алгоритм выбора и применения противотревожной психофармакотерапии, отражены особенности назначения анксиолитиков в зависимости от различных аспектов комплексной медицинской помощи и реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: тревога, невротические расстройства, тревожные расстройства у онкологических больных, тревожно-депрессивные расстройства, транквилизаторы, бензодиазепины, алгоритм психофармакотерапии

В настоящее время пограничные психические нарушения тревожного спектра у пациентов с онкологическими заболеваниями являются широко распространенными, утяжеляющими течение и прогноз основного заболевания, значительно ухудшающими качество жизни больного и членов его семьи расстройствами. Своевременное и адекватное медикаментозное вмешательство, назначение психотропных препаратов обеспечивает терапевтический эффект у пациентов с такими состояниями. Однако, без лечения тревожные, фобические, панические, инсомнические и другие проявления могут привести к неблагоприятным медицинским, психологическим и социальным последствиям [1, 7].

Современный этап мировой медицины характеризуется повышенным вниманием к точной и качественной диагностике заболеваний и коморбидных пограничных психических нарушений у больных с онкологической патологией, поскольку корректная и своевременная оценка состоя-

ния пациента позволяет выбрать оптимальную лечебную стратегию и тем самым повысить эффективность оказываемой помощи, улучшить качество жизни и течение основного заболевания. Симптоматика тревожных расстройств у больных с новообразованиями в большей степени опосредована содержанием психологических переживаний, вызванных протекающим патологическим процессом, отношением к болезни, ее следствиям, прогнозу, личностными особенностями пациента [1, 5].

У пациентов с онкологической патологией из коморбидных психических нарушений наиболее часто диагностируются тревожные расстройства невротического уровня (от 12,8 до 47%), среди которых ведущее место занимают посттравматическое стрессовое расстройство, тревожно-фобические, паническое и генерализованное тревожное расстройства [2, 13, 21]. У пациентов с онкологическим заболеванием сам факт постановки диагноза уже может быть достаточным пусковым фактором развития выраженных тревожных нарушений. Длительность заболевания, смертельная угроза, инвазивная терапия, социальные ограничения, связанные с заболеванием, обеспечивают длительность и интенсивность психотравмирующего нозогенного воздействия. Стрессогенность онкологического заболевания, в первую очередь, зависит от представлений больного о характере расстройства, его последствиях, прогнозе и тяжести лечения [20]. Устойчивость или уязвимость психической сферы определяются, индивидуальной предрасположенностью, личностными особенностями, индивидуальной констелляцией психологических защит, механизмами совладания, адаптационными ресурсами [6].

С позиций нейробиологии ответ организма на стресс, в качестве которого выступает онкологическое заболевание, во многом определяется активностью системы ГАМК-ергических нейронов (гамма-амино-масляная кислота – основной тормозной медиатор центральной нервной системы). Эта нейромедиаторная система в

ЦНС играет главную стресс-лимитирующую и нейромодулирующую роль, способствуя переработке и нивелированию патогенного стрессового воздействия. Поэтому именно она выделяется в качестве основной мишени противотревожного фармакологического воздействия.

Длительное течение заболевания, общая опухолевая интоксикация, побочные эффекты терапии злокачественного заболевания могут оказывать негативное воздействие на ЦНС, в том числе формируя дефицит эндогенных стресс-лимитирующих систем, что определяет необходимость применения психофармакотерапии [3].

Ведущей группой препаратов, используемых для коррекции тревожных нарушений, являются так называемые транквилизаторы, которые включают бензодиазепины и небензодиазепиновые средства [3].

Исторически бензодиазепиновые транквилизаторы нашли наиболее широкое применение в качестве анксиолитиков, а также средств премедикации. Они снискали славу «золотого стандарта» терапии и стали основными компараторами в доказательных исследованиях. Высокая плотность бензодиазепиновых рецепторов на мембране нейронов лимбической системы, гипоталамуса и таламуса – основных центров эмоциональной и вегетативной регуляции, определяет их эффективность в качестве противотревожных и вегетостабилизирующих средств [3].

Активация бензодиазепиновых рецепторов приводит к увеличению аффинитета ГАМК к рецептору, открытию хлорных каналов с последующей гиперполяризацией пресинаптического и постсинаптического нейронов, формированию их устойчивости к возбуждению. Бензодиазепины усиливают тормозное действие ГАМК-эргических вставочных нейронов на возбуждающие нейроны амигдаларного комплекса (отвечающего за формирование тревожного ответа) и препятствуют выбросу глутамата за счет аллостерической модуляции ГАМК-трансмиссии и усиления синаптической ГАМК-задержки [20]. Таким образом, запускается широкий спектр подавляющей активности бензодиазепинов в виде редукции психо-эмоционального напряжения, миорелаксации, антиконвульсивного и спазмолитического эффекта, вегетостабилизации, оптимизации концентрации внимания и общей седации. Транквилизаторы имеют различный профиль селективности и аффинитета к рецепторам, что определяет их клинический эффект, вероятность развития зависимости и синдрома отмены. Сегодня наиболее известные, широко используемые в прошлом, так называемые «классические бензодиазепины» (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, диазепам, клоназепам, альпразолам), несмотря

на их эффективность в качестве анксиолитиков, из-за сильного седативного, миорелаксирующего действия и возможного рикошетного синдрома при отмене, имеют ограниченное применение. Высокий риск развития зависимости определяет строгий контроль за их назначением, они подлежат предметно-количественному учету и выписываются на специальном рецептурном бланке. В этой ситуации рациональной альтернативой становится использование бензодиазепинов со специфическим рецепторным профилем, к примеру, тофизопама, для достижения противотревожного и вегетостабилизирующего эффекта. Его влияние на ГАМК и стимуляция бензодиазепиновых рецепторов, сосредоточенных в ретикулярной формации ствола ЦНС и вставочных нейронах в боковых рогах спинного мозга, уменьшает возбудимость субкортикальных структур, центров вегетативной и эмоциональной регуляции, одновременно тормозятся полисинаптические спинальные рефлексы. Тофизопам имеет иную, чем другие препараты этой группы, локализацию нитрогенной группы, что определяет его специфические качества – у него нет риска развития зависимости, чем обусловлено отсутствие взаимопотенцирующего действия с алкоголем. Положительной характеристикой является позитивное влияние на коронарный кровоток и отсутствие кардиотоксического влияния, что имеет особое значение при наличии соматической отягощенности у пациента. Дополнительно отмечается мягкий анальгезирующий эффект за счет редукции внутреннего напряжения,

Анксиолитический эффект реализуется воздействием на амигдаларный комплекс лимбической системы, дополнительный ингибирующий эффект на ретикулярную формацию и неспецифические ядра таламуса головного мозга, что приводит к ослаблению психо-эмоционального напряжения, уменьшению выраженности навязчивого негативного предсказательного потенциала о течении и исходе онкозаболевания, снижается интроцептивная бдительность и общая обеспокоенность своим состоянием. Таким образом, ослабляется устойчивое патологическое состояние по типу «порочного круга», когда больные, проявляя повышенную настороженность в отношении своих соматических ощущений с их катастрофической тревожной интерпретацией, усиливают сомато-вегетативные проявления тревоги по принципу «обратной связи». В данном случае выраженные миорелаксирующий и седативный эффекты классических бензодиазепинов могут ошибочно интерпретироваться пациентами как нарастание онкогенной астении. За счет селективности своего эффекта тофизопам не обладает мио-

релаксирующим действием, не влияет на когнитивное функционирование, то есть может назначаться в амбулаторной практике, когда пациенты большую часть времени должны поддерживать свои работоспособность и социальное функционирование [3].

Клиническое использование тофизопама для лечения коморбидных тревожных расстройств в практике онколога весьма вариабельно в зависимости от целей фармакотерапии. Если пациенту предстоит, к примеру, диагностические или лечебные оперативные вмешательства, препарат может назначаться коротким курсом в течение нескольких дней по 100-200 мг в сутки (целесообразно дозу разделить на два приема). Перед проведением гистологического исследования с целью уточнения диагноза, особенно в тех случаях, когда подтверждение диагноза может существенно повлиять на качество или продолжительность жизни пациента, оправданно назначение противотревожной терапии на весь срок ожидания результатов. Даже если диагноз онкологического заболевания не подтвердился, но за время диагностического периода у пациента развилось тревожное состояние с онкофобическими переживаниями, курс тофизопама может быть продлен до 2-3 месяцев. В случае отсутствия эффекта от лечения, когда страх заболеть раком приобретает стойкий навязчивый характер, присоединяются поведенческие нарушения в виде настойчивого обращения к специалистам, недоверия к отрицательным результатам анализов и диагностических процедур, больному следует рекомендовать обратиться за помощью к психотерапевту.

Дополнительной сферой применения тофизопама, безусловно, является онкогинекология, где он может применяться в послеоперационном периоде для коррекции последствий пангистерэктомии. Посткастрационный синдром является субъективно тягостным состоянием, снижающим качество жизни пациенток. «Вегетативная дистония», связанная с дефицитом эстрогенов, нарушения по типу «приливов» относятся к наиболее ярким, в определенной степени стигматизирующим симптомам. В данном случае назначение тофизопама может быть длительным – 3 месяца и более с индивидуальным подбором дозы от 50 до 300 мг в сутки. Для ряда пациенток психофармакотерапия может рассматриваться как альтернатива гормоно-заместительной терапии, особенно в случае отказа женщины принимать гормональные препараты [6].

Адекватное применение психотропных препаратов, обладающих анитревожной, анипанической активностью в комплексной терапии, способствует значительному снижению уровня беспокойства, купированию панических состоя-

ний, созданию условий для преодоления фобий, нормализации фона настроения, восстановлению сна и повышению активности пациентов с онкологическими заболеваниями [14,17]. Выбор базисного препарата и комбинирование его с другими медикаментозными средствами определяется рядом факторов, в числе которых выраженность клинических проявлений, время наступления результата лечения, ожидаемые побочные эффекты, возможные осложнения от проводимой терапии, опасения развития синдромов отмены, условия оказания медицинской помощи, характеристики онкологического заболевания, взаимосвязь с основным противоопухолевым лечением, общее соматическое состояние организма больного, наличие и выраженность болевого синдрома и другие [18,19].

Принципы фармакотерапии тревожных расстройств у онкологических больных

На достижении оптимального эффекта при проведении фармакотерапии у пациентов с онкологическим заболеванием влияют следующие факторы:

1. Точность диагностики психопатологических нарушений. Психофармакотерапия показана при тревожных, панических, фобических, постстрессовых, диссомнических расстройствах у пациентов с различными онкологическими заболеваниями [1, 10, 12].

2. Обоснованность схемы лечения. Подбор терапии определяется выраженностью психопатологической симптоматики, общим соматическим состоянием больного, переносимостью терапии, возможностями использования совместно с назначаемыми конкретному больному противоопухолевыми и другими препаратами, характеристиками новообразования. Используются анксиолитические препараты (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые транквилизаторы), нормотимики и антидепрессанты (предпочтительнее препараты двойного действия селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСН), нейролептики (чаще атипичные) [9, 16].

3. Доза назначаемых препаратов. Субтерапевтические дозировки показаны при выраженной истощенности и астенизации организма, нестойкости психопатологических проявлений или их эпизодической манифестации, терапевтические дозировки применяются при неосложненных клинических психопатологических нарушениях, высокие терапевтические – при резистентных нарушениях, выраженных психопатологических проявлениях, фармакологической резистентности, интенсивном болевом синдроме. Оптимальная потребность в средствах с мощным психотропным действием обеспечивается возможностью широкого примене-

ния психотропных средств с минимальными побочными эффектами и низким потенциалом лекарственных взаимодействий. Подбор психотропной терапии и выбор базисного препарата осуществляется на основании баланса эффективности и переносимости /безопасности [9, 11].

4. Продолжительность лечения. В большинстве случаев необходима длительная и непрерывная терапия с учетом наличия стрессовой ситуации, вызванной течением и лечением онкологического заболевания и его прогнозом. Общая длительность курса терапии зависит от течения основного заболевания и выраженности психопатологических нарушений и обычно составляет 3-12 месяцев. Для лучшей переносимости конкретных стрессогенных ситуаций возможно назначение противотревожных препаратов коротким курсом (1-5 дней).

5. Учет выраженности возможных побочных эффектов. Необходимо оценивать индивидуальные побочные эффекты психотропной терапии в связи с особенностями основного заболевания, его осложнениями, побочными эффектами препаратов противоопухолевой терапии. При применении психотропных препаратов возможны побочные явления: сонливость, заторможенность, задержка мочеиспускания, запоры или поносы, тошнота, головные боли, головокружение. В то же время адекватные дозировки и соответствие назначений лекарств наличию показаний значительно снижают риск проявления побочных эффектов.

6. Учет возможной выраженности плацебо-эффекта проводимой психотропной терапии. В ряде случаев у пациентов с онкологическими заболеваниями возможен плацебо ответ, обусловленный в первую очередь индивидуальными психологическими особенностями личности.

Тщательный, безопасный и клинически обоснованный подбор фармакотерапии тревожных и депрессивных нарушений у больных с онкологическими заболеваниями, использование комплексных и интегративных подходов, позволяет не только решать задачи повышения эффективности и рентабельности терапии, добиваться в благоприятных случаях скорейшего выздоровления пациентов, но и создавать условия для улучшения качества жизни и облегчения состояния в случаях с прогрессивным течением заболевания [1, 5, 20].

ЛИТЕРАТУРА

1. Караваева Т.А., Васильева А.В., Семиглазова Т.Ю., и др. Алгоритм диагностики тревожных расстройств невротического уровня у онкологических больных // Вопросы онкологии. – 2016. – № 2. – С. 355-360.
2. Лукошкина Е.П., Караваева Т.А., Васильева А.В. Этиология, эпидемиология и психотерапия сопутствующих психических расстройств при онкологических заболеваниях // Вопросы онкологии. – 2016. – № 6. – С. 774-783.
3. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике. (под общей редакцией Александровского Ю. А., Незнанова Н. Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1080 с.
4. Самушия М.А., Мустафина Е.А. Нозогении (психогенные реакции) у женщин со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы // Психические расстройства в общей медицине. – 2007. – № 3. – С. 11-16.
5. Семенова Н.В., Ляшкова С.В., Лысенко И.С., Чернов П.Д. Клинико-психологические особенности пациентов с онкологическими заболеваниями в период активного специализированного лечения в связи с задачами оказания психотерапевтической помощи. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2018. – № 1. – С. 33-42.
6. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., Романова Е.Н. Грандаксин как возможная альтернатива заместительной гормональной терапии // Вестник – 2000. – № 3. – С. 67-69.
7. Akechi T., Okamura H., Nishiwaki Y. et al. Psychiatric disorders and associated and predictive factors in patients with unresectable nonsmall cell lung carcinoma. A longitudinal study // Cancer. – 2001. – Vol. 92. – P. 2609-2622.
8. Bardwell W.A., Natarajan L. Objective cancer-related variables are not associated with depressive symptoms in women treated for early-stage breast cancer // J.Clin Oncol. – 2006. – № 24. – P. 2420-2427.
9. Cowen P.J. New drugs, old problems. Revisiting... Pharmacological management of treatment-resistant depression // Advances in Psychiatric Treatment. – 2005. – Vol. 11. – P. 19-27.
10. Foldes-Busque G., Marchand A., Landry P. Early detection and treatment of panic disorder with or without agoraphobia: update // Can. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 53. – № 10. – P. 1686-1693.
11. Gil Moncayo F.L., Costa Requena G., Perez F.J. et al. Psychological adjustment and prevalence of psychiatric disorders in cancer patients // Med. Clin. (Bare). – 2008. – Vol. 130. – № 3. – P. 90-92.
12. Gil Nuno P., Albuquerque E., Vilao O. Use of psychotropic drugs in palliative cancer care: A retrospective Study // Abstracts of the 8th world congress of psycho-oncology. – 2006. – Vol. 15. – № 2. – P. 154.
13. Jacobsen P.B., Donovan K.A., Trask P.C. et al. Screening for psychologic distress in ambulatory cancer patients // Cancer. – 2005. – Vol. 103. – P. 1494-1502.
14. Kissane D.W., Doolittle M. Demoralization and Depression // Cancer In: Psycho-Oncology edited by Wise T.N., Biondi M., Costantini A. – American Psychiatric Association. – 2013. – P. 99-102.
15. Manne S.L., Pape S.J. Functional impairment, marital quality, and patient psychological distress as predictors of psychological distress among cancer patients' spouses // Health Psychol. – 2001. – № 20. – P. 452-457.
16. Miller K, Massie M.J. Depression and anxiety // Cancer J. – 2006. – Vol. 12. – P. 388-439.

17. Montgomery Ch., Pocock M., Tittley K. et al. Predicting psychological distress in patients with leukaemia and lymphoma // *General Hospital Psychiatry*. – 2007. – Vol. 29. – № 3. – P. 251-256.
18. Rahola J.G. Somatic drugs for psychiatric diseases: Aspirin or simvastatin for depression? // *Current Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 10(2). – P. 139-158.
19. Romera I., Fernandez-Perez S., Montego B.L. et al. Generalized anxiety disorder, with or without co-morbid major depressive disorder, in primary care: prevalence of painful somatic symptoms, functioning and health status // *J. Affect. Disord.* – 2010. – Vol. 127. – P. 160-168.
20. Strong V. Waters R., Hibberd C. Emotional distress in cancer patients: the Edinburgh cancer centersymptom study // *Br.J. Cancer*. – 2007. – № 96. – P. 868-874.
21. Turk C.L., Heimberg R.G., Luterek J.A. et al. Emotion dysregulation in generalized anxiety disorder: a comparison with social anxiety disorder // *Cognitive Therapy and Research*. –2005. – Vol. 29. – P. 89-106.

Поступила в редакцию 03.09.2018 г.

T.A. Karavaeva^{1,2,3}, A.V. Vasileva^{1,4}, T. Y. Semiglazova^{2,4}

The psychopharmacotherapy specific in oncology patients with anxiety disorders

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Russian Federation Health Ministry,

²N.I. Petrov National Medical Research Center for Oncology of the Russian Federation Health Ministry, ³Saint Petersburg State University,

⁴I.I. Mechnikov North-western Medical State University, St. Petersburg

Summary. There is a high incidence of the comorbid non-psychotic anxiety disorders in oncology patients. The choice of psychopharmacological treatment for this group of patients is a difficult task needing consideration of the complex of clinical psychosocial factors, peculiarities of the tumor process course, illness prognosis and pharmacological interactions. The article proposes the anxiolytic therapy algorithm, describes the psychopharmacological treatment in the framework of the complex healthcare services and oncology illnesses rehabilitation.

Key words: anxiety, psychopharmacotherapy, neurotic disorders, oncology comorbid anxiety disorders, psychopharmacotherapy algorithm