

ПОЛЕЗНЫЕ СОВЕТЫ

**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ
НЕЙРОМОДУЛЯТОРЫ
ПРИ СИНДРОМЕ
РАЗДРАЖЁННОГО
КИШЕЧНИКА (СРК):
ЗАЧЕМ, КАК И КОГДА?**

Санкт-Петербург 2025

© Игнасио Ханна-Жайрала, доктор медицины, и Дуглас А. Дроссман, доктор медицины



ПЕРЕВОД: СЕРГЕЙ МЕДВЕДКО

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГ

communityclinic.ru

Community clinic, СПб

Статья опубликована в 2024 году в журнале The American Journal of Gastroenterology, том 119, страницы 1272–1284.

ПРОЛОГ

Синдром раздражённого кишечника (СРК) хорошо реагирует на лечение с использованием центральных нейромодуляторов. Эти препараты работают, усиливая синаптическую передачу серотонина (5-НТ), норадреналина и дофамина, замедляя регуляцию или вызывая десенсibilизацию их постсинаптических рецепторов. Центральные нейромодуляторы действуют на рецепторы вдоль оси «мозг-кишечник», благодаря чему они полезны при лечении психиатрических сопутствующих заболеваний, модификации моторики кишечника, улучшении центральной регуляции висцеральных сигналов и повышении нейрогенеза у пациентов с СРК.

Выбор нейромодулятора для лечения СРК зависит от его фармакологических свойств и преобладающих симптомов. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) являются первой линией терапии для управления болью при СРК. В качестве альтернативы для снятия болевых ощущений можно использовать ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) полезны, когда преобладают симптомы тревоги и гипервозбудимости, но они не эффективны при абдоминальной боли.

Преобладающий тип стула важен при выборе нейромодулятора: СИОЗС помогают при запорах, но могут вызывать диарею; ТЦА помогают при диарее, но могут вызывать запоры. Клинический эффект может наблюдаться через 6–8 недель, однако для предотвращения рецидивов обычно требуется долгосрочная терапия (от 6 до 12 месяцев).

При необходимости усиления терапии рекомендуется снижать дозу первого препарата и добавлять второй, комплементарный. Это может быть атипичный антипсихотик или поведенческая терапия, направленная на связь мозга и кишечника. При завершении терапии дозу нейромодулятора следует снижать постепенно, в течение 4 недель, а при возникновении симптомов отмены — дольше.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздражённого кишечника (СРК) является нарушением взаимодействия кишечника и мозга (DGBI), характеризующимся абдоминальной болью, связанной с дефекацией, и изменениями частоты и формы стула. Преобладающий тип стула позволяет классифицировать СРК на подтипы: с преобладанием запора (СРК-З), диареи (СРК-Д), смешанный (СРК-С) и неклассифицируемый (СРК Н).

Как и другие DGBI, СРК часто ассоциируется с нейропсихиатрическими расстройствами, такими как депрессия и тревога, которые могут выступать в роли триггеров симптомов или развиваться как реакция на них. В глобальном исследовании Rome Foundation, включавшем 54 127 участников, показано, что у пациентов с психологическим дистрессом или соматическими симптомами риск наличия хотя бы одного DGBI был в 4,45 раза выше, чем у тех, кто не испытывал психологического дистресса.

То же исследование показало, что у пациентов, отвечающих критериям для кишечных расстройств, в 55,5% случаев отмечались клинически значимые психологические или соматические симптомы.

Мета-анализ с участием 7 095 пациентов с СРК выявил глобальную распространённость депрессии на уровне 36%: 38% при СРК-З, 37% при СРК-Д, 34% при СРК-С и 22% при СРК-Н. Тревога была обнаружена у 44% пациентов с СРК: 47% при СРК-З, 37% при СРК-Д, 37% при СРК-С и 11% при СРК-Н.

Учитывая эту связь, логично предположить, что использование нейромодуляторов может быть полезным для лечения этих психиатрических коморбидностей. Однако значение нейромодуляторов при СРК выходит за рамки их связи с нейропсихиатрическими расстройствами. Нейромодуляторы непосредственно регулируют различные патофизиологические механизмы, связанные с висцеральной или центральной гиперчувствительностью, нарушениями моторики кишечника и нейрогенными эффектами, что объясняет клинические проявления СРК.

Такой подход позволяет выбирать терапевтические альтернативы на основе интенсивности симптомов и их природы (например, боль, диарея, запор). Нейромодуляторы часто назначают после неудовлетворительного ответа на периферически ориентированные методы лечения, включая диету, спазмолитики, модификацию микробиоты, слабительные или прокинетики, а также противодиарейные препараты. Мы предлагаем использовать их изначально при выраженных симптомах (например, боль) или наличии тревоги и депрессии.

Поскольку использование нейромодуляторов для лечения СРК всё ещё считается «не по показаниям», многие рекомендации основаны на экспертном консенсусе и клиническом опыте. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этой эмпирической информации.

ПОЧЕМУ НУЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ АНТИДЕПРЕССАНТ ПРИ СРК?

Нейромодуляторы (ранее называемые антидепрессантами, анксиолитиками или антипсихотиками) воздействуют на рецепторы оси «мозг-кишечник» (ОМК) и влияют на перистальтику, секрецию, а также висцеральную и центральную нервную передачу. Поскольку СРК и другие DGBI вызываются дисрегуляцией ОМК, нейромодуляторы помогают нормализовать их действия.

Конкретные эффекты включают:

- Лечение сопутствующих психиатрических заболеваний.
- Модификацию моторики кишечника.
- Усиление центрального подавления висцеральных сигналов.
- Стимуляцию нейрогенеза.

Некоторые нейромодуляторы действуют периферически в энтеральной нервной системе, включая агонисты 5-HT₄-рецепторов, антагонисты 5-HT₃ рецепторов,

агонисты гуанилатциклазы C, агонисты/ антагонисты опиоидных рецепторов, лиганд дельта рецепторов и антагонисты мускариновых рецепторов. Однако в данном обзоре основное внимание уделяется нейромодуляторам центрального действия, таким как трициклические антидепрессанты (ТЦА), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН/СИОЗСН), тетрациклические антидепрессанты (ТЦА) и атипичные антипсихотики (ААП). Эти препараты помогают уменьшить боль, дискомфорт, вздутие, тошноту и рвоту. Также они могут оказывать периферическое действие на моторику и секрецию.

Ось мозг-кишечник (ОМК)

ОМК — это двунаправленный комплекс, соединяющий центральную нервную систему (ЦНС) и пищеварительную систему. Она включает мозг, спинной мозг, автономную нервную систему (включая симпатическую, парасимпатическую и энтеральную нервные системы), нейроэндокринные и нейрогуморальные системы.

Сигналы афферентных нервов, участвующие в передаче боли, достигают мозга через цепь из трёх нейронов: от первичных афферентных волокон кишечника к нейронам в спинном мозге, затем в таламус и, наконец, в средний мозг. Центры мозга, участвующие в регуляции висцеральной боли, включают ядро одиночного тракта, парабрахимальное ядро, голубое пятно, ростральную вентромедиальную область продолговатого мозга, переднюю поясную кору, паравентрикулярное ядро и миндалевидное тело.

После регистрации этих сигналов мозг может модулировать входящие висцеральные сигналы через нисходящую модуляцию, связанную с механизмом контроля ворот.

Это влияет на чувствительность нейронов заднего рога спинного мозга, изменяя висцеральную чувствительность и центральное восприятие боли. Основные нейромедиаторы этого процесса — серотонин (5-НТ) и норадреналин (НА), являющиеся основными мишенями лекарств.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОСИ МОЗГ КИШЕЧНИК С МИКРОБИОТОЙ И КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ

ОМК также взаимодействует с микробиотой кишечника через феномен кишечной проницаемости. Некоторые авторы даже используют термин «ось мозг кишечник-микробиота». Микробиота, как часть биопсихосоциальной концептуальной модели нарушений взаимодействия кишечника и мозга (DGBI), может влиять на функции центральной нервной системы. Метаболиты здоровой микробиоты способствуют функционированию мозга, так как некоторые из них способны пересекать гематоэнцефалический барьер.

Например, триптофан, вырабатываемый энтерохромафинными клетками кишечника, пересекает кишечный барьер и превращается в серотонин (5-НТ) после проникновения в центральную нервную систему. Серотонин имеет решающее значение для развития и функционирования микроглии. Короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся продуктами метаболизма микробиоты, участвуют в укреплении плотных контактов клеток кишечного барьера.

Также было обнаружено, что состав микробиоты значительно отличается у здоровых людей и пациентов с депрессией. Более того, метаанализ продемонстрировал изменения состава микробиоты после применения антидепрессантов. Предварительные данные свидетельствуют о положительном эффекте пробиотиков, таких как *Bifidobacterium longum*, в улучшении психологических показателей у пациентов с СРК, **однако необходимы дальнейшие исследования.**

РОЛЬ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ КИШЕЧНИКА

Ключевым компонентом ОМК является автономная нервная система, включая энтеральную нервную систему, которая опосредует висцеральные реакции в ответ на воздействие центральной нервной системы. Исследования показывают наличие нарушений автономной функции у пациентов с DGBI, что проявляется как снижение или усиление активности блуждающего нерва или симпатической системы. Дисбаланс в работе автономной нервной системы может изменять висцеральное восприятие и играть роль в восприятии боли. Например, это может быть связано с такими симптомами, как потоотделение, аритмии, нарушения дыхания, а также сопутствующие расстройства, такие как синдром постуральной ортостатической тахикардии (POTS).

ГИПОТЕЗА О МОНОАМИНАХ: СВЯЗЬ ДЕПРЕССИИ И БОЛИ

Согласно гипотезе о моноаминах, депрессия возникает из-за дефицита одного или нескольких из трёх основных моноаминов: серотонина (5-НТ), норадреналина (НА) и дофамина. В соответствии с этой гипотезой антидепрессанты действуют, усиливая синаптическую передачу этих моноаминов, что приводит к постепенной регуляции или десенсибилизации их постсинаптических рецепторов.

Та же гипотеза объясняет активность антидепрессантов в восприятии висцеральной боли через ось мозг-кишечник (ОМК), поскольку их действия на моноаминовые системы влияют на мозговые цепи, связанные с болью, эмоциями, тревогой и когнитивными способностями.

Антидепрессанты также воздействуют на механизмы передачи ноцицептивных сигналов в задних рогах спинного мозга, модулируя передачу афферентной боли. Например, повышение уровня норадреналина в спинном мозге за счёт ингибирования его обратного захвата прямо снижает боль через α_2 -адренорецепторы. Кроме того, НА действует на голубое пятно, улучшая функции нисходящих норадренергических ингибиторных систем.

Эти нисходящие пути регулируются такими областями мозга, как миндалевидное тело и передняя поясная кора. Они используют норадренергические и серотонинергические проекции, что позволяет антидепрессантам прямо модулировать эти процессы и снижать боль.

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

Нейропластичность — это способность мозга к перестройке путём формирования или утраты нейронных связей на протяжении всей жизни. Она позволяет адаптироваться к новым условиям, обучаться, реагировать на внешние факторы или травмы. Нейродегенерация, напротив, связана с потерей нейронов, что может происходить при хронической боли, травматических событиях или психических заболеваниях.

Антидепрессанты стимулируют нейрогенез — рост новых нейронов, особенно в областях, таких как гиппокамп, и компенсируют потерю нейронов после психологических травм. Исследования показывают, что уровни нейротрофического фактора мозга, связанного с ростом нейронов, увеличиваются при длительном лечении антидепрессантами. Это коррелирует с улучшением симптомов депрессии и снижением риска рецидивов.

Эти процессы объясняют, почему антидепрессанты оказывают эффект не только на снижение симптомов, но и на восстановление нормального функционирования мозга при длительном лечении.

ДЕЙСТВИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕЙРОМОДУЛЯТОРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛАССА ПРЕПАРАТОВ

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

Трициклические антидепрессанты действуют за счёт ингибирования обратного захвата серотонина (5-НТ) и норадреналина (НА) на пресинаптическом уровне, а также оказывают антагонистическое воздействие на постсинаптические рецепторы, включая 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2С}, 5-НТ₃, мускариновые, гистаминовые (H₁) и α ₁ адренорецепторы.

Эти эффекты объясняют как терапевтическое действие, так и побочные эффекты. Например, их антихолинергическое действие вызывает запоры из-за снижения моторики кишечника. Также это связано с их воздействием на кальциевые каналы типа TRPC4 в кишечных миоцитах, что нарушает моторику толстой кишки.

Хотя в психиатрии ТЦА используются для лечения депрессии, их применение сократилось из-за появления более современных препаратов, таких как СИОЗС и ИОЗСН. Однако в малых дозах ТЦА продолжают использовать для лечения боли при СРК и других нарушениях взаимодействия кишечника и мозга. Их двойной механизм действия (ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина) делает их более эффективными для снятия боли по сравнению

с препаратами, воздействующими только на одну систему (например, СИОЗС). Тем не менее, это же свойство увеличивает риск побочных эффектов.

Побочные эффекты включают:

- Антихолинергическое действие: сухость во рту, запоры, сонливость, затуманенное зрение.
- Антиадренергическое действие: головокружение, сонливость, ортостатическая гипотензия.
- Антигистаминное действие: увеличение веса, сонливость.

Некоторые ТЦА, такие как дезипрамин и нортриптилин, реже вызывают побочные эффекты, связанные с натриевыми каналами, такими как аритмии и судороги. Поэтому они предпочтительны для пациентов с нарушениями сердечной проводимости.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

СИОЗС блокируют обратный захват серотонина на пресинаптическом уровне, стимулируя серотонинергическую передачу. Они не влияют на норадреналиновую систему, поэтому менее эффективны для лечения боли. Основное их применение — лечение тревоги, обсессивно-компульсивных расстройств и фобий. При необходимости СИОЗС можно комбинировать с ТЦА или ИОЗСН в низких дозах, если тревога преобладает.

СИОЗС чаще вызывают диарею, тогда как ТЦА склонны вызывать запоры. Примеры СИОЗС: флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам.

Каждый из них имеет свои фармакологические особенности. Например, пароксетин может вызывать запоры из-за своего антихолинергического действия.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН/СИОЗСН)

ИОЗСН блокируют обратный захват серотонина и норадреналина, снижая восприятие висцеральной боли без антигистаминных и антихолинергических эффектов. Это делает их более подходящими для пациентов с запорами. Примеры ИОЗСН: венлафаксин, дулоксетин и милнаципран. Они часто используются в качестве альтернативы ТЦА, если последние вызывают непереносимые побочные эффекты.

Тетрациклические антидепрессанты (ТНА)

Тетрациклические антидепрессанты, также известные как норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, воздействуют на $\alpha 2$ -адренорецепторы, 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2С}, 5-НТ₃, Н₁ и мускариновые рецепторы. Основным представителем этой группы является миртазапин.

Эффекты ТНА включают увеличение активности норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ) за счёт блокирования тормозящих рецепторов на нейронах, что приводит к повышению выброса нейротрансмиттеров. Помимо антидепрессивного действия, миртазапин обладает противотревожными и седативными свойствами, что делает его полезным для лечения таких симптомов, как раннее насыщение, тошнота и другие расстройства верхних отделов ЖКТ. Однако его использование при СРК ограничено.

Миртазапин чаще всего применяется перед сном из-за его седативного эффекта. Тем не менее, в некоторых случаях может наблюдаться парадоксальный эффект, когда седативное действие уменьшается при более высоких дозах.

Побочные эффекты:

- Увеличение аппетита и веса.
- Сухость во рту.
- Сонливость.
- Потливость.
- Возможные запоры из-за 5-HT₃ антагонистических свойств.

Атипичные антипсихотики (ААП)

Атипичные антипсихотики представляют собой препараты второго поколения, которые отличаются от первого поколения меньшим количеством побочных эффектов. К этой категории относятся кветиапин, оланзапин, брекспипразол и арипипразол. Наиболее часто для лечения расстройств взаимодействия кишечника и мозга (DGBI) используются кветиапин и оланзапин.

Эти препараты оказывают комплексное воздействие, включая:

- Анксиолитический эффект.
- Регуляцию сна.
- Норэпинефриновый транспортный эффект, который может способствовать анальгезии.

Кветиапин часто используется в качестве дополнительного средства или второй линии терапии у пациентов с абдоминальной болью, не реагирующих на ТЦА или ИОЗСН. Его низкие дозы могут эффективно снижать боль, устранять тревожность и улучшать сон.

Однако эти препараты имеют свои побочные эффекты:

- Увеличение аппетита и веса.
- Метаболические нарушения, такие как гиперлипидемия и диабет.
- Сонливость и усталость.

Использование ААП должно быть тщательно контролируемым, особенно в долгосрочной перспективе. Большинство побочных эффектов наблюдаются при дозах, значительно превышающих те, которые используются для лечения расстройств ЖКТ. Поэтому при назначении низких доз для DGBI побочные эффекты менее вероятны.

Выбор центральных нейромодуляторов для лечения СРК
Выбор центрального нейромодулятора для лечения синдрома раздражённого кишечника (СРК) должен основываться на фармакологических свойствах препаратов и преобладающих симптомах у пациента. Также необходимо учитывать возможные побочные эффекты.

Общий подход

При назначении центрального нейромодулятора важно предоставить пациенту объяснение причин его использования, ожидаемых преимуществ и возможных побочных эффектов.

Часто пациенты ошибочно полагают, что эти препараты назначаются исключительно для лечения психиатрических состояний, а не для управления дисфункцией оси мозг-кишечник (ОМК).

Рекомендуется объяснить пациентам, что нейромодуляторы направлены на лечение боли и других симптомов ЖКТ независимо от наличия депрессии. Кроме того, дозировки, используемые для лечения СРК, как правило, ниже, чем те, которые применяются при лечении депрессии. Это помогает пациентам понять терапевтический процесс и уменьшает вероятность отказа от лечения.

КАК ВЫБРАТЬ НЕЙРОМОДУЛЯТОР В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СИМПТОМОВ

1 Если основным симптомом — абдоминальная боль:

- Трициклические антидепрессанты (ТЦА) — первая линия терапии. Исследования подтверждают их эффективность в облегчении боли при СРК.
- Альтернатива: ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), такие как дулоксетин. Они также эффективны при висцеральной боли.

2 Если присутствует тревожность:

- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) полезны при выраженной тревожности, социальной фобии или гипервозбудимости.

- В случаях сочетания боли и тревожности можно использовать комбинацию ТЦА и низкой дозы СИОЗС.

3 Если доминируют запоры:

- Избегайте препаратов с сильным антихолинергическим эффектом, таких как амитриптилин или имипрамин.
- Лучше подходят ИОЗСН или вторичные амины (например, нортриптилин).

4 Если доминирует диарея:

- Предпочтительны ТЦА с сильным антихолинергическим эффектом (например, амитриптилин).
- В случае сочетания с тревожностью может быть использован пароксетин, который имеет дополнительные антихолинергические свойства.

5 Если смешанные типы стула:

- Рекомендуются вторичные амины или ИОЗСН из-за их меньшего влияния на моторику кишечника.
- Миртазапин или пароксетин могут быть использованы при наличии тревожности, но они имеют склонность вызывать запоры.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ: ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ МОНОТЕРАПИЯ НЕДОСТАТОЧНА?

Когда использовать комбинированную терапию?

Центральные нейромодуляторы достигают максимальной эффективности через 4–8 недель после начала лечения. Тем не менее частичное улучшение симптомов может наблюдаться уже через 2–3 недели, и ранний эффект часто предсказывает успешный долгосрочный результат. Для достижения оптимального эффекта дозу следует увеличивать постепенно в течение нескольких недель, чтобы минимизировать побочные эффекты.

Рассмотрите комбинированную терапию в следующих случаях:

- Когда монотерапия не обеспечивает достаточного контроля симптомов.
- Когда увеличение дозировки вызывает побочные эффекты или сопряжено с рисками.
- Когда присутствуют сопутствующие состояния, требующие дополнительного лечения.

Как реализовать комбинированную терапию?

Добавление второго препарата может быть полезным, если терапевтический эффект первого препарата частичный. Препараты с комплементарными механизмами действия могут улучшить исходы лечения.

Например:

- Если пациент испытывает облегчение боли на фоне ТЦА, но продолжает страдать от тревожности, можно добавить СИОЗС.
- Если пациент уже принимает СИОЗС, назначенный психиатром, для контроля симптомов СРК можно добавить ТЦА или ИОЗСН в низкой дозе, желательно в сотрудничестве с психиатром.

Ещё один вариант — использование атипичных антипсихотиков (ААП), таких как кветиапин, для усиления эффекта ТЦА или ИОЗСН. Кветиапин может уменьшить боль, снизить тревожность и улучшить сон. Однако при дозировке выше 200 мг/сут могут появиться побочные эффекты, такие как чрезмерная седативность, головокружение и метаболические нарушения (увеличение веса, гиперлипидемия, диабет). Рекомендуемая дозировка для пациентов с СРК составляет 25–200 мг/сут.

Альтернативные подходы при недостаточной эффективности

Если фармакологическое лечение не даёт ожидаемого результата, можно рассмотреть следующие методы:

- 1. Поведенческая терапия:** когнитивно поведенческая терапия (КПТ) или диалектическая поведенческая терапия (ДПТ) для снижения тревожности и улучшения восприятия боли.
- 2. Физиотерапия:** расслабляющие техники, направленные на снижение гипертонуса мышц таза.

3. Психологическая поддержка: работа с травматическими воспоминаниями, например, с использованием десенсибилизации и репроцессинга движением глаз (EMDR).

Таблица. Активность центральных нейромодуляторов на абдоминальную боль, кишечную моторику, тревогу и депрессию

Класс препаратов	Уменьшение абдоминаль-ной боли	Ускорение кишечного транзита	Замедление кишечного транзита	Снижение тревож-ности	Снижение тошноты	Снижение депрессии
Трициклики	+	-	+a	+/-	-	+
СИОЗС (SSRI)	-	+b	-	+	-	+
СИОЗСН (SNRI)	+	-	-	+	-	+
Тетрацик-лики	+/-	-	+/-	+/-	+c	+
Атипичные антипсихо-тики	+d	-	-	+/-	+e	+/-

Примечания:

- **AAP** — атипичный антипсихотический препарат; **SNRI** — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; **SSRI** — ингибитор обратного захвата серотонина.

- **a** Исключения: дезипрамин и нортриптилин.
- **b** Исключение: пароксетин.
- **c** Особенно миртазапин.
- **d** Эффективен в качестве дополнения к антидепрессанту.
- **e** Особенно оланзапин > кветиапин.

ВАЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И СИТУАЦИИ, ТРЕБУЮЩИЕ ВНИМАНИЯ

Центральные нейромодуляторы в целом безопасны и обычно применяются при лечении DGBI в более низких дозах, чем в психиатрической практике. Однако каждый препарат имеет специфический профиль побочных эффектов, который необходимо учитывать, особенно при комбинированной терапии или наличии у пациента сопутствующих заболеваний (например, сердечно сосудистых или беременности).

Ниже приведены наиболее распространённые побочные эффекты и ситуации, требующие корректировки терапии.

Серотониновый синдром

Многие нейромодуляторы активируют серотониновые рецепторы, что может привести к серотониновому синдрому. В тяжёлых случаях это состояние характеризуется:

- Лихорадкой.
- Гиперрефлексией.
- Клонусом.
- Мышечной ригидностью.
- Тремором.
- Спутанностью сознания.
- Тахикардией.
- Судорогами.
- Расширением зрачков.

Если не лечить, риск летального исхода возрастает. В лёгких формах синдром может проявляться тахикардией и усиленной тревожностью.

Серотониновый синдром чаще всего возникает при высоких дозах СИОЗС или при комбинации нескольких препаратов с серотонинергическим эффектом. Симптомы обычно проявляются вскоре после начала терапии.

Рекомендации:

1. Немедленно прекратите приём всех препаратов с серотонинергической активностью.

2. Постепенно возобновите терапию с низкой дозы, увеличивая её медленно в течение нескольких дней.

3. Избегайте одновременного использования препаратов, таких как трамадол, ондансетрон или триптаны, которые могут повысить уровень серотонина.

Кардиологические побочные эффекты

Удлинение интервала QT.

ТЦА и некоторые СИОЗС могут вызывать удлинение QT интервала, что повышает риск аритмий, таких как полиморфная желудочковая тахикардия (torsade de pointes). Среди СИОЗС циталопрам наиболее ассоциирован с этим эффектом.

Рекомендации:

- Проводите ЭКГ у пожилых пациентов и тех, кто принимает препараты с риском удлинения QT интервала (например, антиаритмики или антибиотики).
- Если подтверждено удлинение QT, прекратите лечение и возобновите с меньшей дозы после консультации с кардиологом.

Ортостатическая гипотензия.

Этот эффект часто наблюдается при использовании ТЦА из-за их антагонизма α_1 -адренорецепторов. Среди СИОЗС пароксетин чаще всего вызывает ортостатическую гипотензию из-за антихолинергических свойств.

Увеличение массы тела

Некоторые нейромодуляторы, такие как амитриптилин, миртазапин и нортриптилин, связаны с увеличением массы тела. Это может быть полезно для пациентов с дефицитом веса, но нежелательно для тех, кто имеет избыточный вес или метаболические нарушения.

Механизмы:

1. Антигистаминная активность (антагонизм H1 рецепторов), связанная с увеличением аппетита.
2. Уменьшение энергозатрат из-за седативного эффекта.
3. Изменение пищевых предпочтений.

Рекомендации:

- Снижайте дозу нейромодулятора при увеличении веса.
- Рекомендуйте изменения в питании.
- Рассмотрите возможность добавления препаратов для лечения ожирения (например, агонисты GLP-1).

Беременность

Центральные нейромодуляторы в целом считаются безопасными при беременности, особенно ТЦА, ИОЗСН, миртазапин и ААП. Однако применение СИОЗС требует осторожности.

Рекомендации:

- Избегайте пароксетина из-за риска врождённых пороков сердца.
- Предпочтительными СИОЗС при необходимости являются сертралин и циталопрам.

НАЗНАЧЕНИЕ И ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРИЁМА ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕЙРОМОДУЛЯТОРОВ

Как назначать

Центральные нейромодуляторы назначаются для снижения симптомов ЖКТ (боли, тошноты, вздутия, нарушения моторики кишечника) и, при необходимости, для облегчения психологических симптомов, таких как тревога или депрессия.

Рекомендации по началу терапии:

1. Начинайте с половинной дозы препарата в течение 1–2 недель, чтобы оценить побочные эффекты.
2. Если побочные эффекты отсутствуют, увеличьте дозу до полной терапевтической.
3. Если побочные эффекты появляются, но переносятся, рекомендуется продолжать лечение в течение 1–2 недель, так как побочные эффекты обычно снижаются с течением времени.

Важное замечание:

Иногда пациенты могут испытывать так называемый ноцебо-эффект, когда симптомы побочных эффектов вызваны больше тревожными ожиданиями, чем самим препаратом. Например, такие побочные эффекты могут проявляться сразу после первой дозы, до достижения терапевтических уровней препарата в крови. В таких случаях важно объяснить пациенту природу их ощущений и предложить продолжить терапию, чтобы побочные эффекты могли уменьшиться.

Как прекращать терапию

Прекращение приёма нейромодуляторов требует особого подхода, чтобы избежать симптомов отмены или рецидива симптомов основного заболевания.

Рекомендации:

1. Снижайте дозу препарата постепенно, обычно в течение 4 недель.
2. Если возникают симптомы отмены (например, головная боль, тревожность, бессонница), процесс снижения дозы можно растянуть на более длительный период.
3. В некоторых случаях, особенно при длительном использовании препаратов или высоких дозах, снижение дозы может занять до нескольких месяцев.

Дополнительные рекомендации

1 Длительность терапии:

- После достижения клинического улучшения рекомендуется продолжать терапию ещё 6–12 месяцев, чтобы избежать рецидива симптомов.
- Важно оценивать необходимость продолжения лечения каждые 6 месяцев.

2 Информация для пациента:

- Объясните пациенту, что прекращение терапии должно быть постепенным.
- Убедитесь, что пациент понимает, что резкое прекращение приёма может вызвать ухудшение симптомов.

Цели лечения и долгосрочное управление

Целью использования центральных нейромодуляторов при СРК является улучшение качества жизни пациентов за счёт снижения интенсивности симптомов, таких как боль, вздутие, тошнота и нарушения моторики кишечника. Эти препараты также могут влиять на сопутствующие психологические симптомы, такие как тревожность и депрессия, которые усугубляют течение заболевания.

1 Подбор терапии по симптомам

- При доминирующей боли — трициклические антидепрессанты (ТЦА) или ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН).

- При тревожности — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).
- При запорах — избегайте препаратов с антихолинергическими эффектами (например, амитриптилин).
- При диарее — используйте препараты с антихолинергической активностью (например, амитриптилин).

2 Длительность лечения

- Оптимальная длительность терапии составляет 6–12 месяцев после достижения клинического эффекта. Это позволяет предотвратить рецидивы и стабилизировать состояние пациента.

3 Усиление терапии

- В случаях недостаточного эффекта монотерапии добавьте препарат с комплементарным механизмом действия (например, комбинируйте ТЦА с СИОЗС).

4 Постепенное прекращение терапии

- При прекращении терапии снижайте дозировку постепенно, чтобы избежать симптомов отмены и рецидива симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральные нейромодуляторы являются эффективными инструментами в управлении симптомами синдрома раздражённого кишечника, особенно в случаях, когда периферические методы лечения (диета, спазмолитики, модификация микробиоты) не дают достаточного результата. Их правильное использование помогает нормализовать ось мозг-кишечник, уменьшить боль, улучшить моторику кишечника и справиться с тревожностью и депрессией.

Однако для достижения наилучших результатов важно:

- Учитывать индивидуальные особенности пациента, такие как преобладающие симптомы и наличие коморбидных состояний.
- Объяснять пациенту, что нейромодуляторы используются для лечения дисфункции оси мозг-кишечник, а не только для психиатрических целей.
- Обеспечивать мониторинг побочных эффектов и при необходимости корректировать терапию.