

Эффективность сульпирида при лечении непсихотических расстройств в рамках шизофрении

Н.А.Тювина, С.В.Прохорова, Т.Н.Максимова

Кафедра психиатрии и медицинской психологии ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Sulpiride efficacy on the treatment of non-psychotic disorders in schizophrenia

N.A.Tyuvina, S.V.Prochorova, T.N.Maximova

Dept of Psychiatry and medical psychology, I.M.Sechenov's First Moscow State Medical University

В связи с появлением в последние годы большого числа атипичных нейролептиков научные исследования направлены в основном на изучение их эффективности, переносимости, спектра действия по сравнению с классическими представителями этого ряда психотропных средств. В результате изучения атипичных антипсихотиков (равно как и антидепрессантов) на основе современных представлений в области психофармакологии происходит существенный пересмотр «старых» препаратов, зарекомендовавших себя с положительной стороны за многие годы их применения. И, что любопытно, не всегда преимущество имеют новые аналоги.

К таким препаратам относится родоначальник группы бензамидов – сульпирид, синтезированный еще в 1966 г. Сульпирид обладает большой терапевтической широтой в связи с особенностями его психотропной активности.

Как известно, в больших дозах (600–1800 мг/сут) этот препарат, действуя по аналогии с остальными нейролептиками, блокирует постсинаптические D₂-рецепторы, в результате чего замедляется нейрональная передача D₂ (антидофаминергическая активность). Однако антипсихотический эффект рассматриваемых доз сульпирида сочетается с малой вероятностью развития экстрапирамидных симптомов. Достаточно указать, что если клинически эффективная доза препарата варьирует от 100 до 1800 мг/сут, то рассматриваемое осложнение нейролептической терапии ассоциируется с дозировкой, превышающей 2000 мг/сут [1, 2]. Установлено, что в малых дозах [100–600 мг] препарат влияет на пресинаптические D₂-рецепторы, иными словами, обладает продофаминергической активностью. Благодаря этому препарат воздействует на негативные симптомы шизофрении, аффективные (депрессивные) расстройства [9, 10]. Сульпирид обладает активирующим (антиастеническим), антидепрессивным (тимоаналептическим) действием, а также может способствовать улучшению когнитивных функций благодаря некоторому влиянию на глутаматные рецепторы [3, 5, 9, 10]. В отличие от традиционных нейролептиков сульпирид не влияет на адрено-, гистаминовые и холинорецепторы и обладает преимуществом в плане переносимости и безопасности у больных сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом [5, 6, 7]. Важно также, что сульпирид не имеет активных метаболитов, а его выведение осуществляется почками. Препарат не обладает гепатотоксичностью и не вступает во взаимодействие со значительным числом психотропных препаратов, метаболизирующихся в печени посредством системы цитохромов. Для сульпирида характерно благоприятное соматотропное действие, которое связывают как с центральным (подавление дофаминергических рецепторов в триггерной зоне рвотного центра), так и периферическим (нормализация моторики желудка, тон-

кой и толстой кишки, желчного пузыря) влиянием нейролептика. Показано, что препарат обладает антиэметическим (противорвотным) и антидиспепсическим свойствами [4, 5, 8].

Сульпирид улучшает кровоснабжение и ускоряет восстановительные процессы в тканях. Благодаря уникальному сочетанию психотропных (антидепрессивного, антиастенического) и соматотропных эффектов сульпирид широко используется в соматической практике, особенно в гастроэнтерологии, неврологии, дерматологии. В литературе имеется большое количество работ по использованию сульпирида в различных областях психиатрии. С большим успехом он применялся при лечении аффективных, астенических, негативных расстройств в рамках шизофренического процесса. В пограничной психиатрии – при лечении невротических, «маскированных» депрессий, ипохондрических расстройств, нарушений пищевого поведения. Несмотря на то что доказана его антипсихотическая активность при назначении больших доз (больше 600 мг/сут), тем не менее применение сульпирида в лечении острых и хронических психозов ограничено. Также последние годы практически нет работ, посвященных изучению его влияния на неврозоподобные и аффективные расстройства в рамках шизофренического процесса.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение эффективности и переносимости сульпирида у больных с преимущественно неврозоподобным синдромом и аффективными колебаниями при различных вариантах шизофрении.

Материалы и методы

Исследование проводилось в стационарных и амбулаторных условиях в 1-м мужском общепсихиатрическом отделении клиники психиатрии им. С.С.Корсакова Первого ММУ им. И.М.Сеченова.

До начала терапии сульпиридом проводилась постепенная отмена всей предшествующей терапии. Больные подвергались тщательному психическому и соматоневрологическому обследованию.

Исключались из исследования пациенты, страдающие тяжелыми соматическими заболеваниями, другими психическими расстройствами, злоупотребляющие психотропными веществами. Психическое состояние определялось традиционным клиническим методом с использованием психометрических шкал: общего впечатления (CGI), позитивных и негативных симптомов (PANSS) и побочных явлений (UKU). Оценку психического и соматического состояния пациента производили до назначения препарата и на 7, 14, 28, 42 и 56-й дни исследования. Помимо необходимой оценки витальных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений, общие клинические анализы крови и мочи) учитывались также показатели

массы тела, данные других клинических и параклинических исследований (ЭКГ, биохимические анализы крови), необходимые при квалификации возникающих побочных эффектов.

Сульпирид назначался индивидуально, с учетом выраженности имеющихся расстройств, переносимости препарата и реакции пациента на лечение. Начальная доза составляла от 50 до 150 мг/день. При необходимости дозу повышали. Во время исследования не допускалось назначение антидепрессантов и нейролептиков. Разрешалось кратковременное использование транквилизаторов и гипнотиков (золпидем, зопиклон). Пациенты получали сульпирид в дозах от 50 до 1200 мг – средняя доза 270 мг/сут. У подавляющего большинства пациентов улучшение наступало при приеме сульпирида в дозе от 100 до 400 мг/сут.

Статистическую обработку материала производили с помощью комплекса программ «Statistica 6.0».

Характеристика пациентов

В исследование были включены 57 мужчин в возрасте от 17 до 55 лет (средний возраст 30,5 лет \pm 1,5 года). Длительность заболевания от 3 до 20 лет, в среднем 6,7 лет \pm 0,7 лет. Впервые обратившихся к психиатру – 15 пациентов (26,3%). Большую часть обследованных составляли пациенты с диагнозом «вялотекущая невротоподобная шизофрения» (F 21.3) – 42 человека (73,7%). У пациентов с невротоподобной шизофренией отмечались наличие явных дефицитарных симптомов и резистентность к проводимой ранее терапии. Постшизофреническая депрессия

(F20.4) была диагностирована у 8 пациентов (14%) и параноидная приступообразно-прогредиентная шизофрения с выраженными изменениями личности в фазе формирования ремиссии (F 20.014) – у 7 больных (12,5%).

У всех обследованных пациентов наблюдалась сложная клиническая картина заболевания с полиморфизмом симптоматики: сочетание невротоподобных расстройств с аффективными, психопатоподобными, рудиментарными психотическими. Невротоподобные расстройства включали в себя обсессивно-фобические, сенесто-ипохондрические, деперсонализационно-дереализационные. Аффективные нарушения, как правило, имели астено-динамическую окраску с отсутствием чувства тоски, жалобами на лень, ощущением собственной тупости, нежеланием что-либо делать, с кем-либо общаться, отсутствием желания читать художественную или учебную литературу. В ряде случаев в клинической картине болезни с тревожно-фобическими и паническими расстройствами на фоне панической атаки возникали явления дереализации-деперсонализации.

В соответствии с критериями включения больные должны были иметь не менее 4 баллов по шкале CGI и не менее 60 баллов по шкале PANSS.

Оценка состояния по шкале общего впечатления «здоров» соответствовала состоянию выраженной ремиссии при сохранении основного диагноза.

На протяжении всего исследования ни один из пациентов не отказался от приема сульпирида из-за побочного действия препарата или недостаточной его эффективности.

**и на душе
спокойно!**

Уникальный нейролептик, сочетающий антипсихотический, стимулирующий и антидепрессивный эффекты с благоприятным соматотропным действием.

В высоких дозах сульпирид обладает выраженным антипсихотическим действием, а в низких - активирующим и антидепрессивным эффектами.

Минимальный риск экстрапирамидных расстройств. Не обладает холинолитической и адренолитической активностью.

СУЛЬПИРИД

атипичный нейролептик

Показания к применению:

- шизофрения, острые и хронические психотические расстройства различной этиологии;
- эндогенные и реактивные депрессии;
- острые делириозные состояния;
- невротозы;
- психосоматические расстройства (болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и др.);
- головокружения;
- болезни зависимости.

Препарат первого ряда при широком круге заболеваний:

- ✓ **пограничные психические расстройства**
- ✓ **психосоматическая патология**



Рис. 1. Категории шкалы CGI-S на исходном этапе и в конечной точке.



Рис. 3. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS (подшкала общепатологических симптомов).

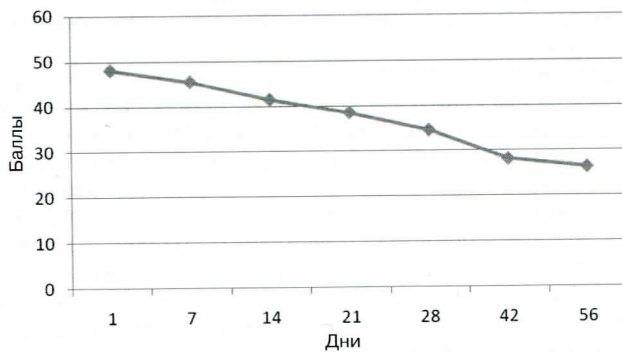


Рис. 2. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS (суммарная оценка).

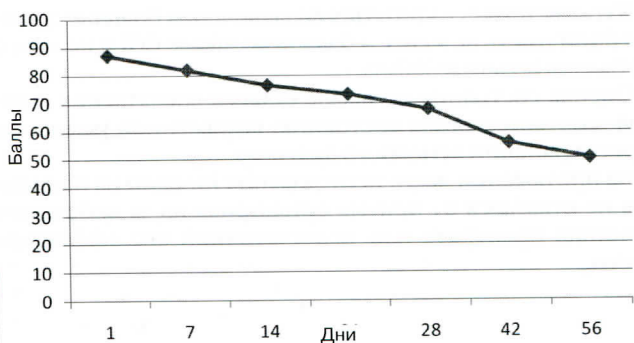
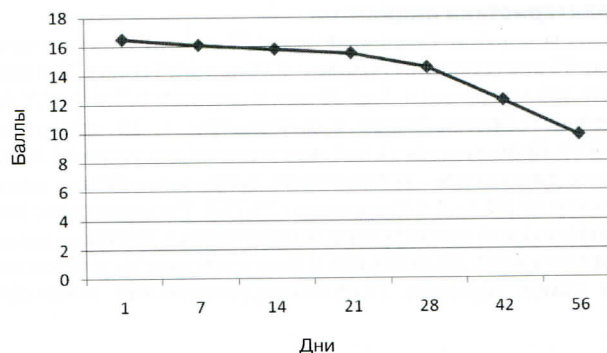


Рис. 4. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS (подшкала позитивных расстройств).



Результаты исследования

Перед началом терапии по тяжести заболевания, оцениваемой по шкале CGI, пациентов распределили следующим образом:

- легко болен – 11 человек (19,3%);
- болезнь средней степени тяжести – 41 человек (71,9%);
- тяжело болен – 5 человек (8,8%).

Характерно, что общим для всех пациентов было наличие негативных расстройств, неоднородных по клиническому параметру. Динамика улучшения состояния в ходе лечения, определяемая по шкале CGI, отражена на рис. 1. Как следует из полученных данных, отчетливое улучшение психического состояния пациентов по шкале CGI регистрировалось со 2-й недели терапии, максимум улучшения приходился на 4-ю неделю лечения, в дальнейшем имела место тенденция к относительной стабилизации психического состояния пациентов. Если исходное состояние больных соответствовало средней степени тяжести (71,9%), в 8,8% болезнь была значительно выраженной (тяжелой), а в 19,3% случаев – легкой, то к концу 8-й недели терапии 26,3% пациентов практически здоровы, у 64,9% отмечено пограничное состояние, у 8,8% оставалось болезненное состояние средней тяжести.

Необходимо иметь в виду, что при преобладании в клинической картине болезни невротоподобных и аффективных расстройств, не доходящих до степени психотических, не всегда можно четко идентифицировать симптоматику, используя для оценки состояния стандартизованную психометрическую шкалу.

Исходный средний по группе показатель общего балла по шкале PANSS составлял 87,1±11,5. Его редукция к концу 6-й недели терапии сульпиридом достигла 36%, а к концу 8-й – 42,2%. Статистически же достоверное снижение общего балла по PANSS было отмечено уже на 2-й неделе лечения ($p < 0,05$) (рис. 2). При этом важно отметить, что

темп редукции психопатологической симптоматики, как видно из рис. 2, практически не снижался до самого конца исследования.

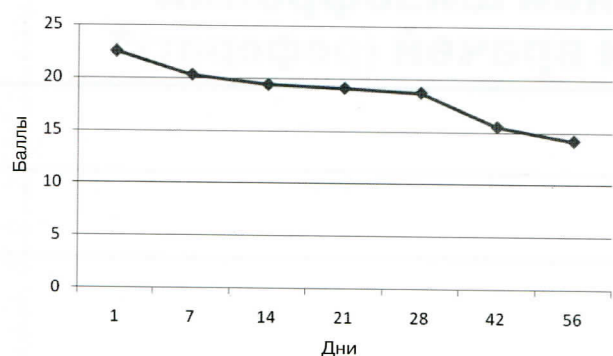
Анализ динамики показателей PANSS по отдельным субшкалам выявил следующие закономерности. Наиболее выраженная редукция балла к моменту окончания исследования отмечена по субшкале общей психопатологической симптоматики (с $48 \pm 7,2$ до $26,3 \pm 5,2$, т.е. на 45,2%), достигая статистически значимого уровня ($p < 0,05$) уже к концу 2-й недели терапии (рис. 3).

Редукция баллов по субшкалам позитивных и негативных симптомов была несколько меньшей: с $16,5 \pm 3,3$ до $9,8 \pm 2,3$ (т.е. на 40,6%) и с $22,5 \pm 4,9$ до $14,2 \pm 4,7$ (36,9%) (рис. 4, 5). При этом статистически достоверное снижение показателя субшкалы позитивной симптоматики отмечено на 6-й, а негативной – на 4-й неделе лечения.

В клиническом плане динамика состояния больных на фоне приема сульпирида характеризовалась прежде всего общим снижением выраженности невротоподобных проявлений, улучшением настроения, повышением активности, стремлением к деятельности, а также упорядочиванием ассоциативных функций и поведения. Из ведущих продуктивных расстройств в большей степени поддавались терапии субдепрессивные, обсессивно-фобические, деперсонализационно-дереализационные нарушения. В меньшей степени реагировали на лечение психоподобные расстройства, истероформные, длительно протекающие сенесто-ипохондрические нарушения.

Необходимо отметить, что общий темп редукции психопатологической симптоматики практически не снижался до самого конца исследования и был достаточно равномерным, но при этом редукция негативной симптоматики (с 1-й недели терапии) несколько опережала динамику позитивных нарушений, которая становилась достаточно заметной лишь на 4-й неделе лечения.

Рис. 5. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS (подшкала негативных расстройств).



Пациенты с преобладанием негативной симптоматики в виде замкнутости, бездеятельности практически во всех случаях наблюдения отмечали выраженный стимулирующий эффект, сравнительно быстрое уменьшение адинамических проявлений практически с 1-й недели терапии, заметное повышение работоспособности, поведенческой активности. С 3–4-й недели лечения сульпиридом повышалась психическая активность пациентов, появлялись планы на ближайшее будущее, снижались эмоциональная отгороженность и аутизм. В процессе лечения пациенты становились более доверчивыми, контактными, у них появлялись новые интересы, социальная активность, хотя и ограниченная узким кругом людей, возобновлялись прежние контакты с окружающими (обычно немногочисленные).

С первых дней приема сульпирида наблюдалась редукция депрессивной симптоматики, тревоги, аффективной неустойчивости, напряжения. Больные становились более упорядоченными и естественными, отмечали исчезновение подавленности, тяжести на душе. Важно отметить, что большинство пациентов, имеющих опыт приема традиционных нейролептиков, в процессе терапии сульпиридом отмечали отсутствие ощущения «придавленности», «тупости». Это немаловажное отличие положительно сказывалось на желании пациента принимать в дальнейшем поддерживающее лечение сульпиридом. Несомненный интерес представляет тот факт, что препарат был очень эффективен у больных, длительно принимавших до этого другие нейролептики, особенно в связи с аффективными расстройствами. Опыт применения сульпирида не только в рамках данного исследования показывает его эффективность как при купирующей терапии, так и при длительном поддерживающем лечении. Поддерживающая терапия в дозах до 300 мг показала высокую противорецидивную эффективность.

В нашем исследовании сульпирид продемонстрировал хорошую переносимость. Побочные эффекты наблюдались в основном у пациентов, впервые обратившихся к психиатру и не принимавших других, подчас более «тяжелых» психотропных средств (рис. 6). Такие симптомы, как сонливость, излишняя седация наблюдались на 1-й неделе терапии, потом постепенно исчезали (7–12,3%). Экстрапирамидные нарушения, такие как тремор и акатизия, наблюдались нечасто (4 человек) и были дозозависимыми.

Рис. 6. Нежелательные явления на фоне приема сульпирида.



Увеличение массы тела происходило постепенно и к концу курса терапии у 5 пациентов (8,8%) превысило 5 кг. В целом же прибавка в весе была незначительной.

Часть пациентов (4–7%) предъявляли жалобы сексуального характера (снижение либидо, эректильная дисфункция), что в принципе могло быть связано как с основным заболеванием, так и с предыдущим приемом психотропных средств.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о достаточно высокой эффективности сульпирида при лечении больных вялотекущей шизофренией. Особенностью клинического эффекта препарата является относительно равномерный характер его воздействия практически на весь спектр как продуктивных, так и негативных расстройств. Сочетание «легкого» антипсихотического с анксиолитическим, тимоаналептическим (антидепрессивным) действием при минимальных по сравнению с другими нейролептиками побочных явлениях делает сульпирид привлекательным для использования при лечении не только вялотекущей шизофрении, богатой разными психопатологическими проявлениями, но и других психических расстройств. Препарат можно использовать и для поддерживающей терапии, на этапе реабилитации больных в целях повышения адаптации и качества жизни.

Литература

1. Авруцкий ГЯ, Гурович ИЯ, Нисс АИ. Особенности действия эглонила при психических заболеваниях. Сб. докл. симпозиума Результаты клинического изучения лекарственного препарата Эглонил. М., 1975; с. 53–8.
2. Пантелева ГП, Пекунова ЛГ, Козлова ИА. О психотропных свойствах сульпирида. Сб. докл. симпозиума Результаты клинического изучения лекарственного препарата Эглонил. М., 1975; с. 18–28.
3. Смирнова МЛ, Мунчаева ЭР, Тыхонов ВВ. Применение эглонила в психиатрической практике. Клинический вестник, 1994; 35–7.
4. Костюкова ЕГ. Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов. Соц. и клин. психиатрия. 2001.
5. Дробизев МЮ. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6 (4): 173–9.
6. Caley FC, Weber SS. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. Ann pharmacother 1995; 29: 152–60.
7. Kawakami K, Sasaki D, Sobma M et al. Experience with Dogmatyl (sulpiride), a psychosomatic disease and nturoses. II Results of a double blind study (in Japanese). Med Treatment 1974; (7): 69–78.
8. Mucci A, Nofje G, Maj M. Levosulpiride: a review of its clinical use in psychiatry. Pharmacol Res 1995; 31 (2): 95–101.
9. Petit M, Zann M, Lesieur P et al. The effect of sulpiride on negative symptoms of schizophrenia. Br J Psychiatry 1987; 150: 270–1.
10. Serra G, Forgiione A, D'Aquila PS et al. Possible mechanism of antidepressant effect of L-sulpiride. Clin Neuropharmacol 1990; 13 (1): 76–83.