

© Коллектив авторов, 2012  
УДК 616.03:616.89-008-053.88

**Для корреспонденции**  
Круглов Лев Саввич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»  
Адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3  
Телефон: (812) 412-90-36  
E-mail: levkruglov@yahoo.com

**Л.С. Круглов<sup>1</sup>, Т.М. Беленцова<sup>2</sup>, В.С. Беленцова<sup>2</sup>**

## Применение препарата тиаприд при состояниях острой психической спутанности в позднем возрасте

Use of thiapride medication in late-onset acute organic brain syndrome

L.S. Kruglov<sup>1</sup>, T.M. Belentsova<sup>2</sup>,  
V.S. Belentsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко

<sup>1</sup> V.M. Bekhterev Research Psychoneurological Institute, St. Petersburg

<sup>2</sup> P.P. Kashchenko Municipal Psychiatric Hospital N 1 , St. Petersburg

*Состояние острой спутанности составляет частую причину возникновения трудностей при организации ухода и лечения пожилых больных, особенно страдающих деменцией. Несмотря на многолетнее изучение проблемы, все еще недостаточно разработаны вопросы эффективной терапии подобных состояний, причем внедрение все более широко используемых в практике атипичных антипсихотиков также не стало в этой связи оптимальным решением. Настоящая работа посвящена анализу результатов применения современного нейролептика тиаприда при сосудистой деменции с явлениями острой психической спутанности. Изучены 59 пациенток женского геронтопсихиатрического отделения Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы № 1 им. П.П. Кащенко, страдавших указанным расстройством. Сравнивались результаты лечения в 3 группах этих больных, причем в одной из них применялся галоперидол в малых дозах, в другой – тиаприд, а в третьей – преимущественно осуществлялась вазоактивная и нейрометаболическая терапия. Полученные данные свидетельствуют о том, что использование психотропных средств при состояниях спутанности оказывается, как правило, неизбежным, причем терапия тиапридом достаточно эффективна и более безопасна, чем лечение эталонным препаратом галоперидол.*

**Ключевые слова:** состояние острой психической спутанности, поздний возраст, сосудистая деменция, тиаприд

*Acute confusional state is often considered to be responsible for difficulties arising in the provision of care and treatment for elderly patients, especially those suffering from dementia. Despite many years of research into this problem, issues associated with effective treatment of similar states have not yet been thoroughly explored. Moreover, the introduction into clinical practice of atypical antipsychotics that are gaining increased currency also fell short of the optimum solution. The present study is focused on outcome analysis of thiapride use as a modern neuroleptic in vascular dementia with acute psychotic confusion. Involved in the study were 59 women hospitalized in the gerontopsychiatric unit of the P.P. Kashchenko municipal psychiatric hospital N 1 in St. Petersburg suffering from this disorder. Treatment outcomes among patients in 3 sub-groups were compared, in one subgroup haloperidol was administered in small doses, in another – thiapride and the third group of patients was treated mainly with vasoactive and neurometabolic medications. Results from this study suggest that using psychotropics in the management of confusional states looks set to become inevitable, with thiapride therapy being effective enough and far safer than treatment with reference preparation haloperidol.*

**Key words:** acute psychotic confusion, elderly age, vascular dementia, thiapride

**А**ктуальность изучения данного расстройства определяется прежде всего возникновением в связи с ним целого ряда медико-социальных проблем: трудностей терапевтической коррекции в домашних условиях и частой необходимости институционализации, проблем с организацией надлежащего ухода вследствие психического состояния, нарушения привычного контакта с близкими, дополнительной психологической и социально-бытовой нагрузки на них.

Хотя распространенность состояний острой спутанности в целом по пожилому населению относительно невелика и составляет от 0,4 до 2%, значительно более высокие показатели выявляются при оценке частоты подобных состояний у госпитализированного в медицинские учреждения контингента лиц позднего возраста [9, 15 и др.]. Так, по данным тех же авторов, в целом за время госпитализации состояние острой спутанности переносят до 56% пожилых больных, причем еще чаще это происходит в отделениях интенсивной терапии – до 87%. И даже на момент поступления в общесоматические стационары этот показатель варьирует в диапазоне от 11 до 42% [13].

Развитие состояний острой психической спутанности в старости включает смешанные клинические механизмы. Так, собственно старческий делирий основным источником имеет мnestико-интеллектуальные нарушения, способствующие дезориентировке по типу сдвига в прошлое и соответствующему рисунку поведения [1]. Наряду

с этим многие крупные психиатры, прежде всего J. Willi [17] и Э.Я. Штернберг [4], показали более частое возникновение экзогенных психозов в старости. При этом констатировалось, что этому вполне могут способствовать накопление и коморбидность различных соматических болезней, снижение сопротивляемости организма соматическим вредностям, а также наличие той или иной степени органических мозговых изменений.

В нейрохимическом патогенезе состояний острой психической спутанности, который все еще недостаточно ясен, существенное значение придается холинергической блокаде и активизации допаминовой нейромедиации [11]. Эти патологические изменения в свою очередь могут провоцироваться широким набором метаболических или ишемических нарушений [12]. Важное значение в этой связи имеет и снижение гематоэнцефалического барьера, которое делает мозг более чувствительным к влиянию системных изменений [8, 10, 14]. В результате травма, инфекции и хирургические вмешательства, вызывающие увеличение концентрации в крови цитокинов воспалительной направленности, или оказывают непосредственное токсическое действие на нейроны, или, как указано выше, повреждают процессы нейромедиации.

Само по себе название «состояния острой спутанности» восходит к соответствующему термину, выдвинутому M. Bleuler [5] и поддержанному, в частности, Э.Я. Штернбергом [4]. Во многом выделение этих нарушений объяснялось тем, что острые пом-

рачения сознания в позднем возрасте отличаются рядом общих клинических особенностей с нивелированием синдромальных различий, свойственных аналогичным психозам более ранних возрастных периодов. Обычно картина психоза включает элементы различных синдромов экзогенного типа и преимущественно кратковременные, транзиторные психотические расстройства, нередко многократно повторяющиеся. Имеет место и отчетливая зависимость между возникновением эпизодов психоза и характерными для позднего возраста нарушениями сна и ритма чередования сна и бодрствования.

Актуальным остается вопрос о разработке стратегий терапии состояний острой психической спутанности. Общепринятой в этой связи является необходимость коррекции соматических нарушений и, в целом, устранение соответствующих провоцирующих воздействий. Предметом дискуссий остается вопрос о выборе оптимальных вариантов применения психотропных средств для купирования психотических проявлений рассматриваемого состояния.

В этой связи в обобщающих работах метааналитического характера показано, что применение у пациентов с острой спутанностью широко внедряемых в настоящее время атипичных антипсихотиков не имеет значительных преимуществ перед малыми дозами эталонного традиционного нейролептика галоперидола как по результативности лечения, так и в плане профилактики нежелательного действия [6, 7, 17]. Вместе с тем при проведении психофармакотерапии пожилых больных с церебрально-органическими изменениями сосудистого генеза лечение галоперидолом может сопровождаться риском увеличения частоты побочных эффектов, необходимостью использования антипаркинсонических корректоров холинолитического действия, например тригексифенидила (циклогадола), и поэтому быть нецелесообразным [2].

С учетом изложенного сохраняет первостепенное значение поиск путей оптимизации психотропной терапии состояний острой психической спутанности. Между тем в литературе по-прежнему он ведется главным образом в сфере использования атипичных антипсихотиков, хотя уже давно в арсенале традиционных нейролептиков выделялись препараты с отчетливыми седативными или, по крайней мере, анксиолитическими свойствами, одновременно обладающие благоприятным профилем переносимости и безопасности. Из подобных препаратов, причем относительно недавно появившихся на отечественном рынке, необходимо отметить тиаприд, химически относящийся к группе замещенных бензамидов [3]. В инструкции по его клиническому применению вошли такие показания, как явления двигательного беспокойства и ажитации у пожилых пациентов, в том числе страдающих

деменцией. В этой связи существенно накопление все еще недостаточно представленных в психиатрической литературе данных о возможностях указанной терапии.

Целью настоящей работы стал анализ ближайших результатов применения разных подходов к лечению состояния острой психической спутанности.

## Материал и методы

В специализированном отделении для пожилых больных (женщин) Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы № 1 им. П.П. Кащенко изучено 59 пациенток в возрасте 75–80 лет, страдавших сосудистой деменцией с явлениями острой психической спутанности. Все больные соответствовали диагностическим критериям рубрики F05 МКБ-10 и были госпитализированы в психиатрический стационар впервые. Включение этих пациенток в исследование проводилось сплошным методом на протяжении года. Изученные больные составили 3 группы. В 1-й из них (21 человек) применялся галоперидол в средней суточной дозе 2,5–3 мг. Во 2-й (25 человек) – использовался тиаприд (150–200 мг/сут). В отношении 3-й группы (13 человек) осуществлялись попытки лечения без курсового применения психотропных средств. Только при эпизодах значительного усиления двигательного беспокойства они получали малые дозы феназепама. Систематически же этим больным назначались вазоактивные средства (винпоцетин, пентоксифилин) с введением их внутривенно капельно. Кроме того, использовались ноотропные препараты. Следует отметить, что подобная терапия проводилась и в первых 2 группах, но в сочетании с указанными психотропными средствами. Оценка психического состояния больных и ее динамики по прошествии 2 нед лечения осуществлена с использованием шкалы CGI. Статистическая обработка полученных данных включала вычисление относительных показателей, а также сравнительный анализ выявленных абсолютных величин с использованием критерия  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

На момент начала лечения состояние изученных больных соответствовало градации «значительно выраженные психические нарушения» шкалы CGI. Постоянно отмечалась дезориентировка во времени, в месте и окружающих лицах пациентки были ориентированы только приблизительно и лишь на протяжении дневного времени суток. Ориентировка в собственной личности включала только знание своих имени, отчества и фамилии, а также года рождения, однако определить собственный возраст больным не удавалось. Кроме того,

они не могли определить длительность своего пребывания в стационаре, не помнили основную часть событий, имевших место в течение всего периода нарушенного сознания. В вечернее и ночное время усиливалось двигательное беспокойство, сон был значительно сокращен по продолжительности и наступал уже в утренние часы. Отмечались фрагментарные зрительные галлюцинации. В среднем подобная симптоматика наблюдалась на протяжении 16,7 суток до начала терапии. В процессе лечения в 3 выделенных группах наблюдений установлены разные варианты динамики состояния.

В 1-й группе (с применением галоперидола) к концу 20-й недели терапии в 47,6% случаев отмечено существенное улучшение состояния по шкале CGI, при котором проявления ажитации или двигательного беспокойства были полностью устраниены, дезориентировка затрагивала только показатели времени и носила дисмнестический характер. Еще в 23,8% улучшение было незначительным и характеризовалось главным образом урежением эпизодов острой спутанности, прекращением явлений ажитации при сохранении элементов периодического двигательного беспокойства. В остальных наблюдениях этой группы (28,6%) по прошествии анализируемого периода динамика состояния не выявлялась.

Во 2-й группе больных (в которой использовался тиаприд) указанный вариант существенного улучшения состояния отмечен у 44% пациенток, а еще в 28% отмечена незначительная положительная динамика. Вместе с тем в остальной части наблюдений этой группы (28%) изменений состояния не выявлено.

В 3-й группе (где применялась вазоактивная и нейрометаболическая терапия) улучшение состояния в течение 2 нед отмечено не было, и в дальнейшем лечение осуществлялось с включением

в его комплекс курсового применения психотропных средств.

Проведенный статистический анализ сравнения результатов терапии галоперидолом и тиапридом подтвердил отсутствие значимых различий ( $\chi^2=0,02$ ;  $p>0,05$ ).

Анализ побочных эффектов проведенного лечения показал, что в 1-й группе наблюдений применение галоперидола в 19% сопровождалось развитием симптомокомплекса, включавшего элементы паркинсоноподобной симптоматики в виде гипокинезии с трепом, а также явления миорелаксации. Во 2-й и 3-й группах побочных эффектов не обнаружено.

Полученные данные прежде всего свидетельствуют о возникающей, как правило, необходимости включения психофармакотерапии в комплексное лечение состояний острой психической спутанности у пожилых больных с сосудистой деменцией. Несмотря на во многом патогенетическую направленность применения вазоактивных и нейрометаболических средств, при указанных состояниях этого оказывается недостаточно для воздействия на сложные механизмы их возникновения. Последнее, по-видимому, относится, в частности, к патологическим изменениям, затрагивающим нейромедиацию, имеющую непосредственное отношение к изменениям психической деятельности в форме двигательного беспокойства, возбуждения, нарушений сна. Наряду с этим результаты исследования показывают возможность проведения нейролептической терапии тиапридом пожилых больных с церебрально-органическими нарушениями без повышения риска возникновения побочных эффектов и при той же эффективности лечения, что и с использованием эталонного препарата галоперидол.

## Сведения об авторах

**Круглов Лев Саввич** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»

E-mail: levkruglov@yahoo.com

**Беленцова Тамара Михайловна** – заведующая геронтопсихиатрическим отделением Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы № 1 им. П.П. Кащенко

Телефон: (812) 362-16-45

**Беленцова Валентина Сергеевна** – врач-психиатр Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы № 1 им. П.П. Кащенко

Телефон: (812) 362-16-45

## Литература

1. Авербух Е.С. Расстройства психической деятельности в позднем возрасте. – Л.: Медицина, 1969. – 284 с.
2. Круглов Л.С. Клинико-социальные аспекты лечения пожилых больных с психоорганическим синдромом сосудистого генеза. – СПб.: ДЕАН, 2006. – 159 с.
3. Точилов В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные замещенных бензамидов в психиатрической практике // Соц. и клин. психиатрия. – 1998. – № 3. – С. 137–145.
4. Штернберг Э.Я. Особые формы психозов позднего возраста // Руководство по психиатрии / Подред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – Т. 2. – С. 117–128.
5. Bleuler E. Lehrbuch der Psychiatrie. – 10 Aufl. (Umbearb. von M. Bleuler). – Berlin: Springer, 1966. – 629 s.
6. Bourne R.S., Tahir T.A., Borthwick M. et al. Drug treatment of delirium: past, present and future // J. Psychosom. Res. – 2008. – Vol. 65, N 3. – P. 273–282.
7. Campbell N., Boustani M.A., Ayub A. et al. Pharmacological management in delirium in hospitalized adults – a systematic evidence review // J. Cen. Intern. Med. – 2009. – Vol. 24, N 7. – P. 848–853.
8. Dimitrijevic O.B., Stamatovic S.M., Keep R.F. et al. Effects of the chemokine CCL2 on blood-brain barrier permeability during ischemia-reperfusion injury // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2006. – Vol. 26, N 6. – P. 797–810.
9. Fong T.G., Tulebaev S.R., Inouye S.K. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment // Nat. Rev. Neurol. – 2009. – Vol. 5, N 4. – P. 210–220.
10. Ha'la M. Pathophysiology of postoperative delirium: systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment // Med. Hypotheses. – 2007. – Vol. 68, N 1. – P. 194–196.
11. Hsieh T.T., Fong T.G., Marcantonio E.R. et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence // J. Gerontol. Biol. Med. Sci. – 2008. – Vol. 63, N 7. – P. 764–772.
12. Maldonado J.R. Pathoetiological model of delirium: comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment // Crit. Care Clin. – 2008. – Vol. 24, N 4. – P. 789–856.
13. Miller M.O. Evaluation and management of delirium in hospitalized older patients // Am. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 78, N 11. – P. 1265–1270.
14. Rudolph J.L., Ramlawi B., Kuchel G.A. et al. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery // J. Gerontol. Biol. Med. Sci. – 2008. – Vol. 63, N 2. – P. 184–189.
15. Saxena S., Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review // Postgrad. Med. J. – 2009. – Vol. 85. – P. 405–413.
16. Seitz D.P., Gill S.S., van Zyl L.T. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. – 2007. – Vol. 68, N 1. – P. 11–21.
17. Willi J. Delirium, Dammerzustand und Verwirrtheit bei körperlich Kranken // M. Bleuler Akute psych. Begleitersch. Körperl. Krankheiten. – Stuttgart, 1968. – S. 27–128.