

Для корреспонденции

Завьялова Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук,
 главный врач ГУЗ «Новокузнецкая клиническая
 психиатрическая больница»
 Адрес: 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк,
 ул. Малая, д. 6
 Телефон: (3843) 37-35-12
 E-mail: zavyalova@mail.ru

Н.Е. Завьялова¹, О.И. Салмина-Хвостова²

Сульпирид в лечении шизофрении

¹ ГУЗ «Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница»

² ГОУ ДПО «Новокузнецкий институт усовершенствования врачей»

¹ Novokuznetsk Clinical Psychiatric Hospital

² Novokuznetsk State Medical Refresher Institute

Sulpiride in the treatment of schizophrenia

N.E. Zavyalova¹,
 O.I. Salmina-Khvostova²

The present study investigated the antipsychotic efficacy of sulpiride in the treatment of schizophrenia. The main (1st) group included 27 schizophrenic patients, who were treated with 400–1600 mg/day of sulpiride for 6 weeks. 19 patients with schizophrenia comprising the comparison (2nd) group were treated with 5–20 mg/day of haloperidol, a typical neuroleptic. It was found that sulpiride at high doses (>1000 mg/day) was as effective as haloperidol in improving the positive symptoms of schizophrenia (PANSS subscales: 49,3 against 52,9%; p<0,01), but in low doses (200–400 mg/day) was significantly more effective on negative symptoms (PANSS subscale scores: 49,6 against 32,4%; p<0,01).

Key words: schizophrenia, treatment, sulpiride

Изучена эффективность терапии шизофрении с применением препарата сульпирид. В основную группу (1-ю) вошли 27 больных шизофренией, которые получали лечение сульпиридом в дозе 400–1600 мг/сут на протяжении 6 нед. Группу сравнения (2-ю) составили 19 больных шизофренией, получавшие лечение типичным нейролептиком галоперидолом в суточной дозе 5–20 мг. Выяснили, что сульпирид в больших дозах (>1000 мг/сут) сопоставим по эффективности с галоперидолом в отношении улучшения позитивной симптоматики (по подшкале PANSS: 49,3 против 52,9%; p<0,01), а в меньших дозах (200–400 мг/сут) значительно превосходит его по влиянию на негативные расстройства (по подшкале PANSS: 49,6 против 32,4%; p<0,01) при шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, лечение, сульпирид

До настоящего времени лечение шизофрении остается центральной проблемой психиатрии, что обусловлено, с одной стороны, ее высокой распространенностью в популяции (около 1%) и колоссальным экономическим ущербом, связанным с выраженной социально-трудовой дезадаптацией и инвалидизацией больных, с другой – полиморфизмом клинической симптоматики, требующей психофармакологической коррекции [5].

После успешного внедрения фенотиазинов в 50-х гг. XX столетия, а затем бутирофенонов в целях купирования острых психозов, протекающих с возбуждением и бредом, наряду с позитивными результатами стали все больше обращать на себя внимание и негативные эффекты действия «типичных» нейролептиков. К ним относились в первую очередь вторично развивающиеся явления паркинсонизма, депрессии, наконец, явления злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), нередко приводящего к летальному исходу. Это потребовало как более внимательного подхода к назначению особо сильных нейролептиков и даже снятия с производства некоторых из них (мажептил, триседил), так и целенаправленного поиска новых, атипичных нейролептиков.

Таблица 1. Влияние сульпирида на некоторые группы рецепторов

Группа препаратов	Препарат	D ₁ -D ₄ -дофаминовые (лимбическая система)	D ₂ -D ₃ -дофаминовые (стриатум)	α-адренорецепторы	H ₁ -гистаминовые	M-холинорецепторы	5-HT-серотониновые
Бензамиды	Сульпирид	–	+++	–	–	–	–
Фенотиазины	Аминазин	+++	++++	+++	++++	++++	++
Бутирофеноны	Галоперидол	+	+++	+/-	+	+/-	+

Первым из них стал сульпирид, который относится к группе замещенных бензамидов. Уже на первом этапе внедрения сульпирида в практику многие авторы отмечали весьма своеобразный спектр психотропной активности сульпирида, сочетающего в себе свойства и нейролептических, и тимоаналептических средств при отсутствии экстрапирамидных побочных явлений [2, 8, 9, 11]. Исходя из существовавших ранее представлений о свойствах препарата нейролептического действия, авторы лишь с оговорками относили сульпирид к нейролептическим средствам. В то же время клинически описывался широкий диапазон его антидепрессивного действия, адресующегося к синдромам с галлюцинаторно-бредовыми и аффективными (депрессивными) расстройствами, а также способность оказывать стимулирующее действие, обусловливающее преимущественное влияние сульпирида при состояниях с вялостью, заторможенностью, анэргией [1]. Существовавшие противоречия становятся объяснимыми, если проследить историю формирования представлений о препаратах нейролептического действия, начиная с определения, сформированного на заре психофармакологической эры в 1957 г. французскими исследователями P. Deniker и J. Delay до современного представления об атипичных нейролептиках.

В настоящее время общепринятой характеристикой атипичных нейролептиков является способность оказывать антидепрессивное действие при применении доз, не вызывающих значимых проявлений острого или подострого экстрапирамидного синдрома, таких как паркинсонизм или акатизия [13].

Сульпирид, в противоположность классическим нейролептикам, вызывал слабую реакцию каталепсии. Такие фармакологические свойства связаны с особенностями воздействия препарата на нейрорецепторы. Сульпирид обнаруживает блокирующее действие в основном на D₂ и D₃-дофаминовые рецепторы и более слабое блокирующее влияние на D₄-рецепторы [14, 15]. В настоящее время антидепрессивный эффект нейролептиков связывают как раз с воздействием на D₂ и D₄. Кроме того, сульпирид оказывает некоторое воздействие на глутаматовые рецепторы, что не свойственно типичным нейролептикам.

Сульпирид не влияет на адренергические, холинергические и серотонинергические рецепторы, не обнаруживает гистаминоподобного эффекта, что оказывается благоприятным при лечении различных больных. Отсутствие метаболизма в печени гарантирует отрицательное воздействие на него даже в больших дозах. Преимущество сульпирида к дофаминовым D₂-рецепторам в лимбических участках мозга и отсутствие действия на стриарные дофаминовые рецепторы обусловливают низкий уровень экстрапирамидных побочных эффектов. Избирательная блокада пресинаптических D₃-рецепторов обеспечивает активизирующий эффект препарата и его действие на негативную симптоматику. Отмеченные особенности механизма действия сульпирида объясняют возможность широкого его использования при различных психических заболеваниях и психопатологических проявлениях как нейролептика «биполярного типа» в целях лечения психозов, психотических расстройств, а также пограничных состояний [5, 8].

Влияние сульпирида на основные группы рецепторов в сравнении с типичными нейролептиками представлено в табл. 1 [4].

Применение сульпирида при лечении шизофрении обнаруживает эффективность и безопасность препарата как при длительных, так и при кратковременных курсах.

Согласно современной версии дофаминовой теории патогенеза шизофрении, дофаминергическая гиперактивность в большей степени объясняет развитие позитивной симптоматики (бред, галлюцинации), в то время как возникновение негативных симптомов (аутизм, апатия, социальная отгороженность) связывают с гипофункцией дофаминовой системы. Характерной особенностью сульпирида является биполярное действие. Антидепрессивное действие сульпирида проявляется при использовании широкого диапазона дозировок (400–3200 мг/сут). Для коррекции негативной симптоматики эффективны низкие дозы препарата (<400 г/сут), а влияние на позитивные симптомы более выражено при использовании высоких дозировок (>1200 мг/сут). Кроме воздействия на галлюцинаторно-бредовую симптоматику сульпирид в дозе 1000 мг/сут дополнни-

Таблица 2. Показания к применению сульпирида в психиатрии (по С.Н. Мосолову) [6]

Психические расстройства	Дозы препарата, мг/сут
Депрессивные состояния, постпсихотическая (постшизофреническая) депрессия	200–400
Депрессивно-бредовые, депрессивно-параноидные состояния, депрессивно-ипохондрические, деперсонализационные, астеноанергические	200–400
Дефицитарные состояния (негативная симптоматика), апатоабулические, эмоциональная нивелировка, аутизм, социальная изоляция, когнитивные нарушения, психомоторные нарушения (манерность, кататоническая симптоматика)	200–400
Галлюцинаторно-бредовые: паранояльный галлюцинаторно-параноидный, параноидный, парафренический	1200–1800
Острые бредовые (шизоаффективные): острый бредовый, депрессивно-параноидный, онейроидно-кататонический	800–1400
Аффективные расстройства непсихотического уровня, дистимии, реактивные депрессии	100–400
Тревожно-фобические расстройства, паническое расстройство	100–600

Таблица 3. Примерная доза сульпирида и галоперидола, вызывающая экстрапирамидные побочные эффекты, в сравнении с диапазоном средних суточных доз (по данным S. Gerlach, L. Peacock, 1995) [12]

Препарат	Примерная доза, вызывающая дистоническую реакцию, мг/сут	Диапазон средних суточных доз, мг/сут
Галоперидол	5–20	5–20
Сульпирид	2000–8000	100–1800

тельно воздействует на симптоматику депрессии и тревоги. В качестве поддерживающей терапии сульпирид применяется в дозе 100–600 мг/сут, увеличивает длительность ремиссий и уменьшает частоту обострений. Поэтому основным показанием к назначению сульпирида при шизофрении является сочетание различной психопатологической симптоматики (галлюцинаторно-бредовой, ананкастно-фобической и др.) с депрессией, вялостью, заторможенностью (табл. 2) [3, 6, 7, 10].

Эффективность сульпирида в отношении как позитивной, так и негативной симптоматики при лечении шизофрении доказана рядом двойных слепых плацебо-контролируемых и сравнительных исследований. При терапии больных хронической шизофренией, в том числе с преобладанием негативной симптоматики, сульпирид в дозе 400 мг/сут значительно превосходит плацебо во влиянии на такие симптомы, как уплощенный аффект и бедность речи [11]. Кроме того, доза сульпирида, вызывающая экстрапирамидные побочные эффекты, значительно превышает диапазон его средних суточных доз (табл. 3) [12].

Целью данного исследования является изучение эффективности сульпирида в лечении больных шизофренией.

Материал и методы

В настоящем исследовании эффективности терапии шизофрении был использован препарат сульпирид*. Исследование проводилось на базе стационара ГУЗ «Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница».

Были сформированы 2 группы пациентов. В основную (1-ю) группу вошли 27 больных шизофренией (16 мужчин, 11 женщин), которые получали лечение сульпиридом в дозе 400–1600 мг/сут на протяжении 6 нед. Возраст пациентов 19–57 лет. Длительность заболевания – от 1 года до 23 лет. К моменту начала терапии 15 пациентов имели инвалидность II группы по психическому заболеванию. Двум больным инвалидность была оформлена во время стационарирования. Работающих больных было 4 человека, из них 2 имели инвалидность. Сопутствующая соматическая патология была представлена сахарным диабетом (1 пациент), артериальной гипертензией (3 пациента), ожирением (1 пациент).

По образовательному уровню преобладали лица со средним специальным образованием, высшим и неоконченным высшим образованием. Критериями включения в исследование являлись наличие в клинике облигатных признаков шизофрении, возраст больных старше 18 лет, информированное согласие пациента на лечение и участие в исследовании.

Группу сравнения (2-ю) составили 19 больных шизофренией, получавшие лечение типичным нейролептиком галоперидолом в суточной дозе 5–20 мг.

Мы применяли в исследовании клинико-психопатологический, экспериментально-психологический (Шкала позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS, Шкала клинического впечатления выраженности заболевания (Clinical Global Impression – CGI), клинико-катамнестический, статистический методы. Оценку проводили через 2, 4 и 6 нед с момента начала терапии.

* Препарат производства ОАО «Органика», г. Новокузнецк.

Результаты и обсуждение

Через 2 нед с момента начала терапии продуктивная симптоматика в большей степени подверглась редукции в группе пациентов, получавших галоперидол. В этой группе наблюдалось 15% снижение баллов по Шкале позитивных и негативных расстройств. В группе пациентов, принимавших сульпирид, эта цифра составила 9%. Однако на 4-й и 6-й неделях общее снижение баллов по шкале PANSS в обеих группах пациентов было равнозначным и составило почти 20% снижение: у 53,2% в 1-й группе и 47,6% – во 2-й, однако, разница не достигла статистической значимости. Оба препарата почти в равной степени влияли на продуктивную симптоматику, а по влиянию на негативные симптомы сульпирид в значительной степени превосходил галоперидол.

Риск развития паркинсонизма при применении сульпирида в суточной дозе 400–1600 мг был значительно ниже по сравнению с риском при использовании галоперидола. Так, в 1-й группе пациентов экстрапирамидные нарушения были зафиксированы у 3 пациентов (11%), в то время как во 2-й группе – у 47%.

Таким образом, наше исследование подтверждает результаты многочисленных сравнительных открытых и контролируемых клинических испытаний сульпирида и его аналогов за более чем 30-летний период. Сульпирид в больших дозах (>1000 мг/сут) сопоставим по эффективности с галоперидолом в отношении улучшения позитивной симптоматики (по подшкале PANSS: 49,3 против 52,9%; $p<0,01$), а в меньших дозах (200–400 мг/сут) значительно превосходит его по влиянию на негативные расстройства (по подшкале PANSS: 49,6 против 32,4%; $p<0,01$) при шизофрении. Кроме того, сульпирид в большей степени (значительное улучшение – 52,6%), чем препарат сравнения (значительное улучшение – 7,1%), улучшил клиническое состояние пациентов при оценке по Шкале клинического впечатления выраженности заболевания (Clinical Global Impression – CGI) (см. рисунок).

Клиническое наблюдение. Больной Н., 1963 г.р., страдает параноидной шизофренией с 1997 г., является инвалидом II группы по психическому заболеванию. Клиническая картина болезни определяется слуховыми псевдогаллюцинациями императивного, угрожающего характера, вторичной депрессией, расстройствами мышления в виде формальности, аутизма, паралогичности, нарастающими нарушениями в эмоционально-волевой сфере: апатия, абулия, эмоциональная сглаженность и неадекватность с эпизодами нарушенного сознания по типу онейроидных. В анамнезе 17 госпитализаций. Все госпитализации были обусловлены галлюцинаторно-параноидными состояниями со ступорозными и субступорозными явлениями. Больной получал различные атипичные и типич-



Оценка клинического состояния пациентов по Шкале клинического впечатления выраженности заболевания (Clinical Global Impression – CGI)

ные нейролептики, которые были либо малоэффективны, либо вызывали развитие выраженных побочных эффектов в виде экстрапирамидной симптоматики (нарушения глотания). Длительность госпитализаций составляла 5–9 мес. На фоне приема сульпирида по мере постепенного увеличения доз с 200 до 1000 мг/сут внутрь через 2 нед наблюдался положительный эффект. Наступило послабление галлюцинаторной симптоматики, упорядочилось мышление. Больной стал более активным, появилась критика к переживаниям острого периода. Состояние нормализовалось на 4–5-й неделе. В результате применения сульпирида длительность пребывания больного в стационаре сократилась до 1,5 мес. Был выписан на амбулаторное лечение на поддерживающей дозе сульпирида 400 мг/сут.

В заключение следует отметить, что для сульпирида характерны эффективность при различных формах и типах течения шизофрении; способность корректировать негативную симптоматику; возможность длительного применения с профилактической или противорецидивной целью без развития явлений адаптации; хорошая переносимость. Следовательно, при правильном выборе показаний и доз сульпирид дает возможность получить существенные положительные результаты при лечении больных, ранее не обнаруживающих эффекта от психофармакотерапии. Кроме того, имея эффективность, сравнимую с типичными нейролептиками, сульпирид значительно превосходит их по степени безопасности. Наконец, нельзя не учитывать фармакоэкономический фактор, весьма существенный для данной категории пациентов с высоким показателем инвалидности. Стоимость сульпирида – одна из самых низких среди атипичных нейролептиков, что очень значимо для пациентов, страдающих шизофренией и вынужденных в течение длительного времени принимать лекарственные препараты.

Сведения об авторах

Завьялова Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук, главный врач ГУЗ «Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница»

E-mail: zavyalova_@mail.ru

Салмина-Хвостова Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии ГОУ ДПО «Новокузнецкий институт усовершенствования врачей»

E-mail: olga997006@rambler.ru

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных. – М.: Медицина, 1981. – С. 58.
2. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Нисс А.И., Саболев Е.С. Особенности действия эглонила при психических заболеваниях // Результаты клинического изучения препарата Эглонил: Сб. докл. симп. – М., 1975. – С. 53–58.
3. Вельтищев Д.Ю. Многоликий Эглонил // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 25. – С. 1197–1201.
4. Дробижев М.Ю. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования // Психиатрия и психофармакотер. – 2004. – Т. 6 (4). – С. 3–9.
5. Костюкова Е.Г. Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов // Соц. и клин. психиатрия. – 2001. – № 2. – С. 24–28.
6. Мосолов С.Н. Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов // Психиатрия и психофармакотер. – 2000. – Т. 2 (3). – С. 3–6.
7. Овсянников С.А. Сульпирид – атипичный нейролептик широкого спектра действия // Психиатрия и психофармакотер. – 2003. – Т. 5 (2). – С. 45–48.
8. Пантелеева Г.П., Пекунова Л.Г., Козлова И.К. и др. О психотропных свойствах сульпирида // Результаты клинического изучения препарата Эглонил: Сб. докл. симп. – М., 1975. – С. 18–28.
9. Смулевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида) // Психиатрия и психофармакотер. – 2000. – Т. 3.
10. Точилов В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные замещенных бензамидов в психиатрической практике // Соц. и клин. психиатрия. – 1998. – № 3. – С. 2–8.
11. Cenac-Thaly H., Charbaut J., Ageorges M.A. et. al. Etude Clinique du Dogmatil et hypothèses neurologiques sur son mode d'action // as Med. – 1970. – Vol. 77, N 14. – P. 3106–3120.
12. Gerlach J., Peacock L. Intolerance to neuroleptic drugs: The art of avoiding extrapyramidal syndromes // Eur. Psychiatr. – 1995. – Vol. 10, suppl. 1. – P. 27–31.
13. Meltzer H.Y. Atypical antipsychotic drugs // Psychofarmacology: the Fourth Generation of Progress / Eds F.E. Bloom, D.J. Kupfer, S.G. Dahl. – New York: Raven Press, 1995. – P. 1277–1286.
14. Memo M., Battaini F. et al. Sulpiride and the role of dopaminergic receptor blockade in the antipsychotic activity of neuroleptics // Acta Psychiatr. Scand. – 1981. – Vol. 4 (63). – P. 314–24.
15. Caley C.F., Weber S.S. Sulpiride an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist action // Ann. Pharmacother. – 1995. – Vol. 2 (29). – P. 152–160.