

Эффективность и особенности действия сульпирида при вялотекущей шизофрении

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

Кафедра психиатрии и медицинской психологии ГОУ ВПО

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Резюме. Сульпирид – атипичный нейролептик, обладающий различными психотропными эффектами и большой терапевтической широтой. Проведено изучение его эффективности и особенностей действия при вялотекущей шизофрении (шизотипическом расстройстве) с разнообразными неврозоподобными и аффективными нарушениями. В исследование были включены 42 пациента в возрасте от 17 до 43 лет с длительностью заболевания от 2 до 20 лет. Сульпирид назначался в дозе от 50 до 600 мг/сут. Состояние оценивалось на 7, 14, 28, 42 и 56-е сутки лечения клиническим методом с использованием психометрических шкал: шкалы общего впечатления – CGI, шкалы позитивных и негативных симптомов – PANSS и шкалы побочных явлений – UKU. Установлено достоверное уменьшение всего спектра позитивной и негативной симптоматики. Особенностью сульпирида в данном исследовании является сочетание «легкого» антипсихотического, анксиолитического и тимоаналептического действия при минимальных побочных эффектах и хорошей переносимости.

Ключевые слова: вялотекущая шизофрения (шизотипическое расстройство), сульпирид, эффективность, переносимость, психотропные эффекты.

Efficiency and peculiarities of action of sulpiride in atonic schizophrenia

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

I.Sechenov first Moscow State Medical University

Summary. An atypic neuroleptic with various psychotropic effects and large therapeutical width. The study of its efficiency and peculiarities of action in atonic schizophrenia (schizotypal disorders) with various neurosis-like and effective disorders was conducted. 42 patients of 17 to 43 years old with a disease history from 2 to 20 years were involved in the research Sulpiride.

de was indicated at a dose of 50 to 600 mg a day. The state was determined on the 7, 14, 28, 42, and 56th days of treatment by a clinical method with usage of psychometric scales: scales of general impression – CGI, scales of positive and negative symptoms – PANSS and scales of side effects – UKU. The true decrease of the whole spectrum of negative and positive symptoms was determined. The peculiarity of Sulpiride in this research is a combination of a «light» antipsychotic, anxiolytic and tymo-analeptic action at minimum side effects and good tolerance.

Key words: atonic schizophrenia (schizotypal disorders), Sulpiride, efficiency, tolerance, psychotropic effects.

Диагностика вялотекущей шизофрении осуществляется в основном в рамках МКБ-10 и квалифицируется как шизотипическое расстройство, т.е., с одной стороны, оно отнесено к расстройствам личности, а с другой – шифруется в группе расстройств шизофренического круга вслед за типичными классическими формами шизофрении. Это логично и вполне оправданно, так как большинство психиатров на практике достаточно часто встречаются с медленно и относительно благоприятно развивающимися случаями шизофрении, которые ни по симптоматике, ни по течению не укладываются в клинические формы заболевания. Шизотипическое расстройство (вялотекущая шизофрения) отнесено в отечественной классификации психических болезней к особым формам шизофрении и характеризуется постоянным нарастанием изменений личности, на фоне которых выявляются псевд невротические (обессессивно-фобические, компульсивные, истерические), психопатоподобные, аффективные и паранойальные, преходящие (стертые) параноидные расстройства [1, 2]. Сочетание негативной симптоматики с разнообразными продуктивными расстройствами невротического, субпсихотического уровня с отдельными кратковременными эпизодами психотического ранга создает определенные трудности в подборе психофермакотерапии. В большинстве случаев приходится рекомендовать комплексную терапию с включением препаратов разной направленности действия (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы и др.). Использование психотропных средств, обладающих несколькими психотропными эффектами, упрощает задачу по подбору адекватного лечения. Одним из таких препаратов является сульпирид, родоначальник группы бензамидов, синтезированный еще в 1966 г. Сульпирид обладает большой терапевтической широтой в связи с особенностями его психотропной активности. 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 (антидофами-

нергическая 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, то рассматриваемое осложнение нейролептической терапии ассоциируется с дозировкой, превышающей 2000 мг/сут [3, 4]. 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 [5–7]. Сульпирид обладает активирующим (антиастеническим), антидепрессивным (тимоаналептическим) действием, а также может способствовать улучшению когнитивных функций благодаря некоторому влиянию на глутаматные рецепторы [6–9]. В отличие от традиционных нейролептиков сульпирид не влияет на адренорецепторы, гистаминовые и холинорецепторы и обладает преимуществом в плане переносимости и безопасности у больных с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом [5, 8, 10, 11]. 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 тригерной зоне рвотного центра), так и перipherическим (normalизация моторики желудка, тонкой и толстой кишки, желчного пузыря) влиянием нейролептика. Показано, в частности, что препарат обладает антиэметическим (противорвотным) и антидиспепсическим свойствами [8, 12, 13].

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 [5]. В литературе имеется большое количество работ по использованию сульпирида в разных 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 [5, 8, 12]. Несмотря на то что доказана его антипсихотическая активность при назначении в больших дозах (более 600 мг/сут), применение сульпирида при лечении острых и хронических психозов ограниченно. С большим успехом он использовался при терапии малопрогredientной шизофрении с явлениями деперсонализации, псевдоастенической симптоматикой, преобладанием негативных расстройств [5]. Однако в последние годы практически нет работ, посвященных изучению его влияния на неврозоподобные и аффективные расстройства в рамках вялотекущей шизофрении.

Таким образом, учитывая многообразие психопатологической симптоматики у больных вялотекущей шизофренией, с одной стороны, и широкий спектр действия сульпирида, включая его эффективность в отношении позитивных (особенно невротического и субпсихотического уровня) расстройств, негативных симптомов, соматовегетативных проявлений – с другой, целью настоящего исследования было изучение эффективности и особенностей действия сульпирида у больных с преимущественно неврозоподобным синдромом и аффективными колебаниями в рамках вялотекущей шизофрении.

Материалы и методы

Исследование проводилось в амбулаторных и стационарных условиях в первом мужском общепсихиатрическом отделении клиники психиатрии им. С.С.Корсакова Первого МГМУ 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: шкалы общего впечатления (CGI), шкалы позитивных и негативных симптомов (PANSS) и шкалы побочных явлений (UKU). Оценку психического и соматического состояния пациента проводили до назначения препарата и на 7, 14, 28, 42 и 56-е сутки исследования. Помимо необходимой оценки витальных функций (arterиальное давление, частота сердечных сокращений, общие клинические анализы крови и мочи) учитывали также массу тела, данные других клинических и параклинических исследований (электрокардиограмму, биохимические анализы крови), необходимых при квалификации возникающих побочных эффектов.

Сульпирид назначали индивидуально, с учетом выраженности

имеющихся расстройств, переносимости препарата и реакции пациента на лечение. Начальная доза составляла 50–100 мг/сут. При необходимости дозу увеличивали. 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 600 мг (средняя доза – 170 мг/сут). У подавляющего большинства пациентов улучшение наступало при приеме сульпирида в дозе от 150 мг/сут.

Статистическую обработку материала проводили с помощью комплекса программ Statistica 6.0.

Характеристика пациентов

В исследование были включены 42 мужчины в возрасте от 17 до 43 лет (средний возраст $29,5 \pm 1,5$ года) с диагнозом «вялотекущая неврозоподобная шизофрения» (F21.3). Длительность заболевания составила от 2 до 20 лет (в среднем $6,5 \pm 0,7$ года). Впервые обратившихся к психиатру было 15 (35,7%) пациентов. Больше половины имели высшее образование – 24 (57,1%) человека, 27 (64,3%)

пациентов – постоянное место работы, 7 (16,7%) пациентов находились на инвалидности (II группа) по психическому заболеванию. Регулярно принимали терапию непосредственно перед обращением (небольшие дозы нейролептиков, как типичных, так и атипичных, антидепрессанты, транквилизаторы) – 9 человек (21,4%).

У всех обследованных пациентов наблюдалась сложная клиническая картина заболевания с полиморфизмом симптоматики: сочетание неврозоподобных расстройств с аффективными. Неврозоподобные расстройства включали в себя обсессивно-фобические, сенесто-ипохондрические, деперсонализационно-дереализационные. Аффективные нарушения, как правило, имели астеноадинамическую окраску с отсутствием чувства тоски, жалобами на лень, ощущением собственной тупоты, 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

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;
- неврозы;
- психосоматические расстройства (болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и др.);
- головокружения;
- болезни зависимости.

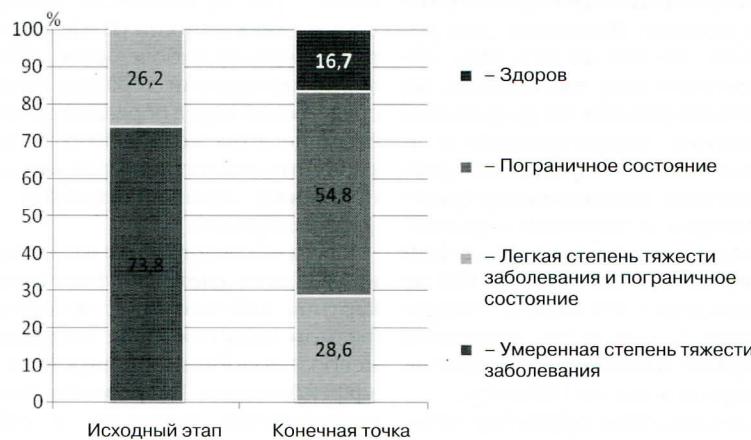
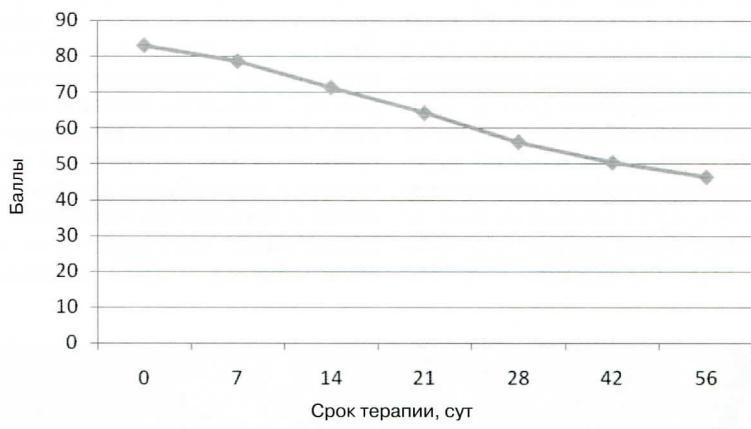
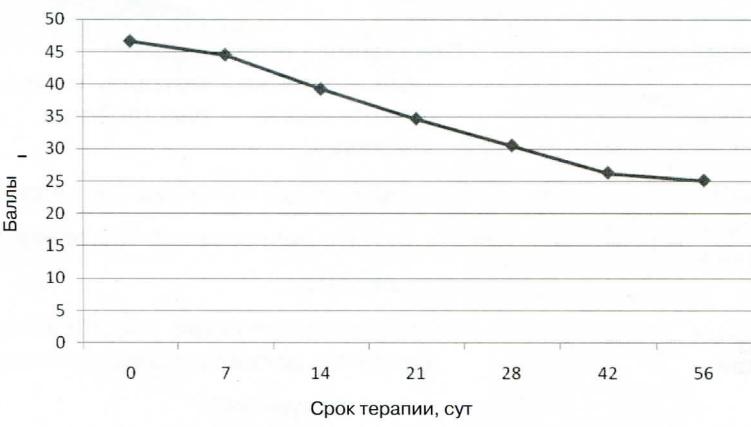
Препарат первого ряда при широком круге заболеваний:

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



ОРГАНИКА
Вместе к исцелению!

e-mail: inform@organica.su
www.organica-nk.ru

Рис. 1. Категории шкалы CGI-S на исходном этапе и в конечной точке.**Рис. 2. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS (суммарная оценка).****Рис. 3. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS (подшкала общепатологических симптомов).**

явления дереализации-деперсонализации. У некоторых пациентов основная неврозоподобная симптоматика развивалась на фоне неярко выраженных психопатоподобных, истероформных явлений.

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 его недостаточной эффективности.

Результаты исследования

Перед началом терапии по тяжести заболевания, оцениваемой по шкале CGI, пациентов распределили следующим образом: легко болен – 11 человек (26,2%), болезнь средней степени – 31 человек (73,8%). Динамика улучшения состояния в ходе лечения, определяемая по шкале CGI, отражена на рис. 1. 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. К концу 8-й недели терапии 16,7% пациентов были практически здоровы, у 54,8% выраженная психическая нарушений имела пограничный, у 28,6% – легкий уровень.

При преобладании в клинической картине болезни неврозоподобных и аффективных расстройств, не доходящих до степени психотических, не всегда можно четко идентифицировать симптоматику, используя для оценки состояния стандартизированную психометрическую шкалу.

Исходный средний по группе показатель общего балла по шкале PANSS составлял $83,1 \pm 11,5$. Его редукция к концу 6-й недели терапии сульпиридом достигла 39,3%, а к концу 8-й недели – 44,2%. Статистически достоверное снижение общего балла по PANSS отмечено уже на 2-й неделе лечения (на 14,3%; $p < 0,05$; рис. 2). При этом темп редукции психопатологической симптоматики, как видно из рис. 2, практически не снижался до конца исследования (см. рис. 2).

Общее число респондеров (не менее 50% редукции симптоматики по PANSS) к концу 6-й недели исследования составило 15 (35,7%) человек, что можно считать достаточно большим, несмотря на непсихотический уровень психопатологической симптоматики у данных больных, с заведомо меньшей разницей между исходным уровнем и «нулевым» (30 баллов) по PANSS.

Анализ динамики показателей PANSS по отдельным субшкалам выявил следующие закономерности. Наиболее выраженная редукция балла к моменту окончания исследо-

¹ В исследовании был использован препарат сульпирид производства ОАО «Органика».

дования отмечена по субшкале общепатологической симптоматики (с $46,6 \pm 7,3$ до $25,1 \pm 5,3$, т.е. на 46,1%); статистически значимый уровень ($p < 0,05$) значения данного показателя был достигнут к концу 2-й недели терапии (15,8%; рис. 3).

Редукция баллов по субшкалам позитивных и негативных симптомов была несколько меньше: с $16,1 \pm 3,3$ до $9,1 \pm 2,3$ (на 44,9%) и с $20,4 \pm 4,9$ до $12,2 \pm 4,3$ (на 40%; рис. 4, 5). При этом статистически достоверное снижение показателя субшкалы позитивной симптоматики отмечено на 3, а негативной – на 4-й неделе лечения.

В клиническом плане динамика состояния больных на фоне приема сульпирида характеризовалась, прежде всего, общим снижением выраженности неврозоподобных 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 психопатоподобные расстройства, истероформные, длительно протекающие сенесто-ипохондрические нарушения.

Общий темп редукции психопатологической симптоматики практически не снижался до конца исследования и носил достаточно равномерный характер, но при этом редукция позитивной симптоматики (с 1-й недели терапии) несколько опережала динамику негативных нарушений, которая становилась достаточно заметной лишь на 4-й неделе лечения.

Пациенты с преобладанием негативной симптоматики в виде замкнутости, бездеятельности практически во всех случаях наблюдения отмечали достаточно выраженный стимулирующий эффект, сравнительно быстрое уменьшение адинастических проявлений, заметное повышение работоспособности, поведенческой активности. С 3–4-й недели лечения сульпиридом повышалась психическая активность пациентов, появлялись планы на ближайшее будущее, снижалась 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

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

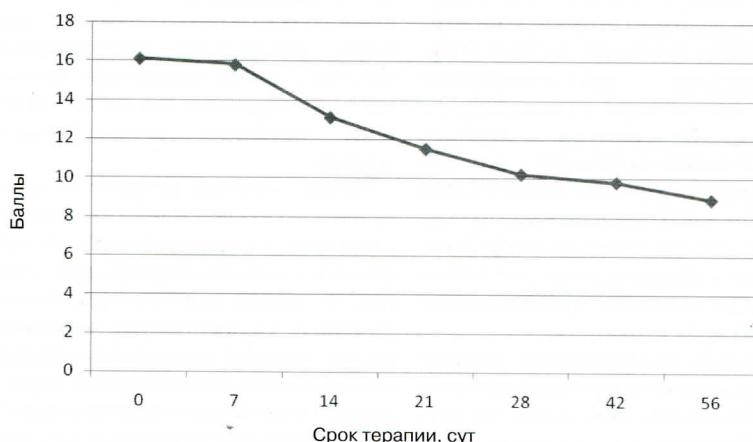


Рис. 5. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS (подшкала негативных расстройств).

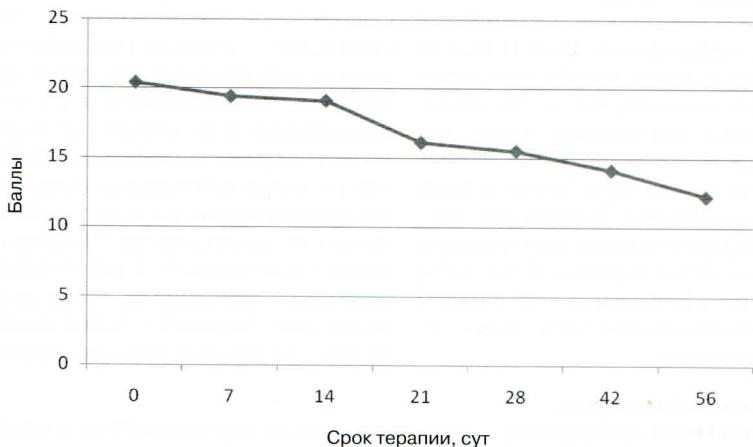


Рис. 6. Нежелательные явления на фоне приема сульпирида.



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. Большинство пациентов, имеющих опыт приема традиционных нейролеп-

тиков, в процессе терапии сульпиридом отмечали отсутствие ощущения «придавленности», «тупости». Видимо это объясняется выраженным активирующим и одновременно анксиолитическим действием сульпирида. Это немаловажное отличие положительно отражалось 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 другие, более «тяжелые» психотропные средства (рис. 6). Такие симптомы, как сонливость, излишняя седация, наблюдались на 1-й неделе терапии и далее постепенно исчезали (4 человека; 9,5%). Экстрапирамидные нарушения, такие как трепор и акатизия, наблюдались нечасто (2 человека; 2,8%) и были дозозависимыми. Увеличение массы тела происходило постепенно и к концу курса терапии у 5 (11,9%) пациентов превысило 5 кг. В целом увеличение массы тела было не значительным.

Сведения об авторах:

- Тювина Нина Аркадьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Тел.: (499) 246-79-69 (e-mail: natuvina@yandex.ru)
- Прохорова Светлана Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии и наркологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова
- Максимова Татьяна Николаевна** – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии и наркологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Часть пациентов (4 человека; 9,5%) предъявляли жалобы сексуального характера (снижение либido, эректильная дисфункция), что 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» антидискидического с анксиолитическим, тимоаналептическим и 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. Препарата можно использовать и для поддерживающей терапии, на этапе реабилитации больных в целях повышения адаптации и качества жизни.

Литература

1. Смуглевич АБ. Вялотекущая шизофрения. Руководство по психиатрии. Под ред. А.С. Тиганова. Т. 1: 437–46.
2. Смуглевич АБ. Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния. М., 1987.
3. Афруцкий ГЯ, Гурович ИЯ, Нисс АИ, Сабалев Е.С. Особенности действия эглонила при психических заболеваниях. Сб. докл. симпозиума «Результаты клинического изучения лекарственного препарата Эглонил». М., 1975; с. 53–8.
4. Пантелеева ГП, Пекунова ЛГ, Козлова ИА, Рязанцев В.А. О психотропных свойствах сульпирида. Сб. докл. симпозиума «Результаты клинического изучения лекарственного препарата Эглонил». М., 1975; с. 18–28.
5. Овсянников С.А. Сульпирид – атипичный нейролептик широкого спектра действия. Психиатр. и психофармаколог. 2003; 5 (2): 72–3.
6. Petit M, Zann M, Lesieur P et al. The effect of sulpiride on negative symptoms of schizophrenia. Br J Psychiatry 1987; 150: 270–1.
7. Serra G, Forgiore A, D'Aquila PS et al. Possible mechanism of antidepressant effect of L-sulpiride. Clin Neuropharmacol 1990; 13 (1): 76–83.
8. Дробижев МЮ. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования. Психиатр. и психофармаколог. 2004; 6 (4): 173–9.
9. Смирнова МЛ, Мунчакова ЭР, Тихонов ВВ. Применение эглонила в психиатрической практике. Клин. вестн. 1994; апрель–июнь: 35–7.
10. Caley FC, Weber SS. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopamimetic antagonist properties. Ann Pharmacother 1995; 29: 152–60.
11. Kawakami K, Sasaki D, Sobma M et al. Experience with Dogmatyl (sulpiride), a psychosomatic disease and neuroses. II Results of a double bling study (in Japanese). Med Treatment 1974; 7: 69–78.
12. Костюкова Е.Г. Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов. Социальная и клиническая психиатрия. 2001.
13. Mucci A, Nolfi G, Maj M. Levosulpiride: a review of its clinical use in psychiatry. Pharmacol Res 1995; 31 (2): 95–101.