

Возможности сульпирида в лечении шизофрении

Н.Е.Завьялова

ГБУЗ КО Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница

Резюме. Представленная статья составлена в виде обзора литературного материала, посвященного применению атипичного нейролептика сульпирида при лечении шизофрении. Отмечен дозозависимый эффект препарата на различные клинико-психопатологические синдромы в структуре болезни. Приведено клиническое наблюдение терапии сульпиридом.

Ключевые слова: сульпирид, спектр клинических эффектов, шизофрения, лечение.

Possibilities of sulphiride in treating schizophrenia

N.E.Zavyalova

GBYZ KO Clinical Psychoatric Hospital, Novokuznetsk

Summary. The present article is drawn up as a review of literary stuff, dedicated to the application of an atypical neuroleptic, sulphiride, in treating schizophrenia. A dose-depended effect of the preparation on various clinic-psychopathological syndromes in the structure of illness was marked. A clinical observation of sulphiride therapy was noted.

Key words: sulphiride, spectrum of clinical effects, schizophrenia, treating.

Широкое распространение в последние десятилетия нового поколения атипичных нейролептиков (рисперидон, палиперидон, кветиапин, оланзапин, сертиндол, амисульприд, арипипразол) сопровождалось стремительным появлением множества исследований, посвященных разным аспектам их применения в психиатрии. Атипичные нейролептики прочно заняли свои позиции в арсенале психиатров и значительно потеснили «старые» традиционные препараты. Произошло обесценивание значения для практики широкого круга антипсихотических средств, использовавшихся до начала 90-х годов XX в. Количество назначений врачами фенотиазинов, бутерофенов, тиоксантенов и бензамидов резко сократилось.

В последние годы происходит изменение отношения психиатров к новым атипичным нейролептикам. Увлечение ими сменяется осторожным отношением. Высказывается мнение, что атипичные нейролептики нового поколения должны назначаться отнюдь не каждому больному, а строго дифференцированно, с учетом клинических особенностей его состояния. Примечательны попытки некоторых исследователей вновь обратить внимание врачей на типичные антипсихотические средства и прототипы современных атипичных нейролептиков [3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 15].

В настоящей работе представлены данные о возможности применения сульпирида для лечения шизофрении. 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, а с другой – полиморфизмом клинической симптоматики, требующей психофармакологической коррекции [11].

Первое упоминание о сульпириде появилось в 1967 г. во Франции. В последующие десятилетия количество исследований, посвященных применению сульпирида в психиатрии, стремительно увеличивалось. Интерес к этому нейролептику не ослабевает до сих пор, что находит отражение в регулярной публикации оригинальных работ и обзоров [5, 7, 8, 10, 12, 16, 20–22].

Уникальность действия сульпирида определяется широким спектром его терапевтической активности. Сочетание антипсихотического, стимулирующего и антидепрессивного эффектов с благоприятным соматотропным действием выгодно отличает сульпирид от других нейролептиков. Эти свойства позволили отграничить сульпирид от других

антипсихотических средств и обозначить его как средство «биполярного действия» и «тимонейролептик».

Несмотря на почти полувековую историю применения этого нейролептика в клинической практике, механизм его действия и профиль психотропной активности до сих пор остаются уникальными. 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 [23, 29]. В настоящее время антипсихотический эффект нейролептиков связывают именно с воздействием на D₂- и D₄-рецепторы.

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 разных больных. Отсутствие метаболизма в печени гарантирует отрицательное воздействие на нее даже в больших дозах. Преимущественное средство сульпирида к дофаминовым D₂-рецепторам в лимбических участках мозга и отсутствие действия на стриарные дофаминовые рецепторы обуславливает низкий уровень экстрапирамидных побочных эффектов. Избирательная блокада пресинаптических D₃-рецепторов обуславливает активизирующий эффект препарата и его действие на негативную симптоматику. Отмеченные особенности механизма действия сульпирида объясняют возможность широкого его использования при разных психических заболеваниях и психопатологических проявлениях как нейролептика «биполярного типа» с целью лечения психозов вообще и шизофрении в частности [13, 18].

Влияние сульпирида на основные группы рецепторов в сравнении с типичными нейролептиками представлено в **табл. 1** [11].

Спектр клинической активности сульпирида парадоксален, поскольку механизм его действия довольно прост и, как видно из **табл. 1**, ограничивается блокадой дофаминовых рецепторов.

Результаты многих исследований свидетельствуют о высокой эффективности сульпирида при лечении шизофрении. Особенности спектра психотропной активности сульпирида определяют возможность его применения при разной психопатологической симптоматике в рамках разных форм заболевания. В высоких дозах сульпирид обладает антипсихотическим действием, а в низких – ак-

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	5HT-серотониновые
Бензамиды	Сульпирид	–	+++	–	–	–	–
Фенотиазины	Аминазин	+++	++++	+++	++++	++++	++
Бутирофеноны	Галоперидол	+	+++	+/-	+	+/-	+

тивирующим и антидепрессивным эффектами. В этой связи некоторые авторы относят сульпирид к нейролептикам широкого спектра [19]. Однако это мнение нельзя признать безоговорочно. Сульпирид лишен ряда клинических эффектов, столь важных при лечении шизофрении (например, выраженного седативного действия).

Эффективность сульпирида в высоких дозах (выше 1000 мг/сут) сопоставима с эффективностью типичных нейролептиков с выраженным общим антипсихотическим эффектом – пиперазиновыми фенотиазинами (трифлуоперазин), бутирофенонами (галоперидол), пиперазиновыми тиоксантенами (зуклопентиксол), по мнению G.Cassano и соавт. (1975 г.), J.Edwards и соавт. (1980 г.), E.Munk-Andersen и соавт. (1984 г.), J.Gerlach и соавт. (1985 г.), K.Mahadevan и соавт. (1991 г.) [24–26, 28, 31]. Специфическое (избирательное) антипсихотическое действие высоких доз направлено на галлюцинаторную и бредовую симптоматику [1, 19, 24, 30]. Эти данные были получены во многих исследованиях, проведенных в условиях повседневной клинической практики, а также в исследованиях, методика которых соответствовала принципам доказательной медицины (двойные слепые рандомизированные исследования).

Выраженный антипсихотический эффект и направленность действия сульпирида на галлюцинаторно-бредовую симптоматику определяют возможность его применения при шизофрении, проявляющейся расстройствами психического уровня (шубообразная и рекуррентная формы). Однако инцизивное действие сульпирида недостаточно сильно для эффективного влияния на проявления непрерывной шизофрении с выраженным прогрессивным течением (Г.Я.Авруцкий и соавт., 1988). Эффективность сульпирида при злокачественных формах шизофрении, протекающих с преобладанием продуктивной симптоматики, ограничена не только недостаточной силой инцизивного действия, но и отсутствием или слабой выраженностью антикататонического и антигепференического эффектов.

В низких (менее 400 мг/сут) и средних (400–800 мг/сут) дозах сульпирид эффективен при лечении продуктивной симптоматики невротического регистра (обсессии и фобии, небредовая ипохондрия, деперсонализация, тревога, субдепрессия) и негативных расстройств. Такой спектр психотропной активности определяет возможность применения сульпирида при шизофрении, протекающей приступообразно (в период ремиссий), вялотекущей и про-

**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



Таблица 2. Некоторые психопатологические синдромы, при которых возможно назначение сульпирида, и диапазон его доз (С.Н.Мосолов, 2000; Е.Г.Костюкова, 2001; М.Ю.Дробижев, 2004)

Психопатологический синдром	Диапазон используемых доз, мг/сут
Острый параноид и острая парафрения	800–1600
Онейроидная кататония	800–1600
Депрессивно-параноидный	800–1600
Паранойяльный	1200–1600
Галлюцинаторно-параноидный	1200–1600
Парафренный	1200–1600
Постшизофреническая депрессия	200–400
Апатико-абулический	200–400
Поздняя дискинезия, вызванная типичными нейролептиками	200–600
Реактивная депрессия	100–400
Тревожно-фобический	100–600

стой шизофрении. По мнению А.Б.Смулевича (1987 г.), сульпирид эффективен при широком круге продуктивной симптоматики в рамках малопрогрессирующей шизофрении. Показана его эффективность при лечении вялотекущей ипохондрической шизофрении, протекающей с преобладанием телесных ощущений (сенсоипохондриа), и невротоподобной шизофрении (Э.Б.Дубницкая и соавт., 1999; Е.В.Колуцкая и соавт. 1999).

Однако, по мнению других авторов, эффект сульпирида у таких больных нестойкий (А.М.Басов, 1981). Сульпирид применяется при преобладании в клинической картине малопрогрессирующей шизофрении соматопсихической и «дефектной» деперсонализации (обычно в сочетании с антидепрессантами), а также псевдоастенической симптоматики. В этом случае используется активирующее действие его невысоких доз (150–200 мг/сут). Рациональность использования сульпирида в период ремиссии шубообразной и рекуррентной шизофрении связана с его способностью предотвращать развитие повторных приступов (Т.Nishikawa и соавт., 1989). Однако необходимо помнить, что применение слишком низких доз (ниже 150 мг/сут) может вызвать обострение болезни из-за выраженного стимулирующего эффекта.

Многие исследования показывают, что применение сульпирида приводит к ослаблению тревоги в рамках разных симптомокомплексов у больных шизофренией и другими психическими расстройствами. По данным D.Mielke и соавт. (1977 г.) [30], применение сульпирида в дозах 400–1000 мг/сут способствует значительному ослаблению тревоги и ажитации. По мнению А.Б.Смулевича (1987 г.), сульпирид эффективен при раптоидных состояниях, развивающихся в структуре обсессивно-фобической и сенесто-ипохондрической симптоматики у больных вялотекущей шизофренией. Это свойство позволило некоторым авторам выделить в спектре действия сульпирида анксиолитический эффект и рекомендовать использование этого нейролептика в качестве транквилизатора для ослабления тревоги. Однако не все авторы соглашались с мнением о наличии у сульпирида избирательного «транквилизирующего» действия, расценивая его не как самостоятельный терапевтический эффект, а как следствие влияния терапии на другие продуктивные симптомы (В.А.Точиллов и соавт., 1998).

Особого обсуждения требует способность сульпирида ослаблять проявления депрессии у больных шизофренией. Известно, что депрессия часто наблюдается в клинической картине этого заболевания. Она может развиваться в структуре острых приступов болезни (депрессивно-параноидный синдром), при ее хроническом непрерывном течении (аффективные колебания при вялотекущей шизофрении), в период ремиссий (постпсихотическая депрессия). Снижение настроения может быть следствием антипсихотической терапии, особенно средствами тради-

ционного ряда (нейролептическая депрессия). Коррекция этих состояний является важной задачей психофармакотерапии шизофрении.

Наличие у сульпирида тимоаналептического действия было отмечено сразу после его введения в клиническую практику. Многие наблюдения продемонстрировали эффективность сульпирида при лечении депрессий в структуре разных симптомокомплексов у больных шизофренией. В этой связи он выделяется в отдельную группу антипсихотических средств, обозначаемых как «тимонейролептики». Показаниями к его назначению являются депрессивно-параноидный синдром при шизофрении, протекающей приступообразно, и субдепрессия при вялотекущей шизофрении (Г.Я.Авруцкий и соавт., 1988). Однако наличие у сульпирида избирательного антидепрессивного действия признается не всеми авторами. В.А.Точиллов и соавт. (1998 г.) указывают, что улучшение настроения может быть связано с ослаблением продуктивных расстройств, составляющих «ядро» синдрома, т.е. является вторичным эффектом. Также предполагается возможность погрешности высокой оценки силы антидепрессивного действия сульпирида из-за трудности разграничения депрессивной симптоматики и негативных расстройств.

Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой эффективности сульпирида при лечении негативных расстройств. Особенно это относится к симптомам эмоционально-волевого снижения (пассивность, эмоциональная отгороженность). Показано, что терапия сульпиридом приводит к большему их ослаблению, чем лечение типичными нейролептиками – хлорпромазином (С.Nagrud и соавт., 1984; G.Alfredsson и соавт., 1985) [26, 27]. Низкие дозы сульпирида эффективнее его средних доз (M.Petit и соавт., 1984, 1987; G.Alfredsson и соавт., 1985; S.Soni, 1990) [23, 33, 34].

Таким образом, терапевтическая активность сульпирида определяет возможность его применения при широком круге психопатологических синдромов психотического и невротического регистров в рамках разных психических заболеваний, в том числе и шизофрении.

Клинический случай

В качестве демонстрации эффективного лечения сульпиридом (был использован сульпирид ОАО «Органика») приведем клиническое наблюдение.

Больной Н. 1963 г/р страдает параноидной шизофренией с 1997 г., является инвалидом 2-й 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 25 госпитализаций. Все госпитализации обусловлены галлюцинаторно-параноидными состояниями со ступорозными и субступорозными явлениями. Отмечается непереносимость типичных нейролептиков. Даже минимальные дозы типичных нейролептиков вызывали тяжелые проявления нейролептического синдрома с нарушениями дыхания, глотания. Получал лечение галоперидолом, трифтазином, аминазином, которое было малоэффективным, длительность госпитализаций составляла от 5 до 9 мес. При очередном обострении галлюцинаторно-параноидной симптоматики пациенту был назначен сульпирид в дозе 1200 мг/сут внутримышечно. Положительный эффект отмечался уже на 2–4 сут. Наблюдалось послабление галлюцинаторной симптоматики, уменьшение тревоги. Через 2 нед терапии мышление стало более упорядоченным, появилась частичная критика к болезненным переживаниям. Состояние терапевтической ремиссии сформировалось через 1,5 мес. Был выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией приема поддерживающей дозы сульпирида 400 мг/сут внутрь.

Заключение

Сульпирид не является панацеей от психических заболеваний. Его назначение должно проводиться дифференцированно, с учетом клинических особенностей состояния больного. Эффективность сульпирида недостаточна при целом ряде психических расстройств, например, при симптоматике, сопровождающейся выраженным психомоторным возбуждением, при маниакальных состояниях, при шизофрении с выраженным прогрессирующим течением. В таких случаях лучше применять другие антипсихотические средства. Роль сульпирида для практической психиатрии доказывается его почти полувековым использованием и стремлением фармакологов к созданию средств с близкой нейрохимической и терапевтической активностью (амисульприд). Со времени введения сульпирида в клиническую практику были созданы его многочисленные препараты-генерики, представленные пероральными и парентеральными формами. В РФ для применения доступно несколько торговых наименований сульпирида отечественных и зарубежных фармацевтических компаний. Среди широкого арсенала атипичных нейролептиков сульпирид является наиболее дешевым средством, и его применение приводит к значительному снижению затрат на лечение.

Список использованной литературы

1. Авруцкий Г.Я., Неудова А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина, 1988.
2. Басов А.М. Сенестопатическая шизофрения (клиника, терапия, реабилитация). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981.
3. Бройтсгам В., Кристианко П., Рад М. Психосоматическая медицина. Краткий учебник. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999.
4. Гиндикин В.Я. Лексикон малой психиатрии. М.: Крон-Пресс, 1997.
5. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007.
6. Горьков В.А., Олейчик И.В., Раюшкин В.А. и др. Фарматека. 2000; 2 (38): 15–9.
7. Данилов Д.С. Сульпирид: применение в психиатрии и соматической медицине. Томск: Иван Федоров, 2011.
8. Данилов Д.С. Атипичный нейролептик сульпирид: спектр эффектов и возможности использования в клинической практике. Психиатр. и психофармакотер. 2011; 13 (4): 19–27.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М.–Тверь: Триада, 2004.

10. Дороженко И.Ю., Терентьева М.А. Терапия тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств в дерматологической клинике: опыт применения эглека (сульпирид). Психиатр. и психофармакотер. 2005; 7 (3): 152–4.

11. Дробижев М.Ю. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования. Психиатр. и психофармакотер. 2004; 6 (4).

12. Еришов Ю.М. Психиатр. и психофармакотер. 2005; 7 (6): 335–8.

13. Костюкова Е.Г. Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов. Соц. и клин. психиатрия. 2001; 2: 24–8.

14. Мосолов С.Н. Международный журнал мед. практики. 2000; 4: 35–8.

15. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996.

16. Мосолов С.Н. Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов. Психиатр. и психофармакотер. (Прил.) 2000; 2 (3): 3–6.

17. Мосолов С.Н. Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей. Под ред. С.Н. Мосолова. London, NY: Taylor & Francis 2004; 14–49.

18. Пантелеева Г.П., Пекунова Л.Г., Козлова И.К., Ризлейцев В.А. О психотропных свойствах сульпирида. Сб. докладов симпозиума «Результаты клинического изучения препарата Эглонил». М., 1975; с. 18–28.

19. Тоцилов В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные бензамидов в психиатрической практике. Соц. и клин. психиатрия. 1998; 8 (3): 137–45.

20. Товина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н. Эффективность сульпирида при лечении непсихотических расстройств в рамках шизофрении. Психиатр. и психофармакотер. 2011; 1 (13): 32–5.

21. Alfredsson G, HKrmyrd C, Wiesel FA. Effects of sulphiride and chlorpromazine on autistic and positive psychotic symptoms in schizophrenic patients – relationship to drug concentrations. Psychopharmacol (Berl) 1985; 85 (1): 8–13.

22. Assael J. Semaine des Hopitaux. Therapeutique 1975; 51 (1): 53–4.

23. Caley CF, Weber SS. Sulpiride an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist action. Ann Pharmacother 1995; 2 (29): 152–60.

24. Cassano GB, Castrogiovanni P, Conti L et al. Sulpiride versus haloperidol in schizophrenia: a double-blind comparative trial. Curr Therap Res Clin Experim 1975; 17 (2): 189–201.

25. Edwards JG, Alexander JR, Alexander MS et al. Controlled trial of sulphiride in chronic schizophrenic patients. Brit J Psychiat 1980; 137: 522–9.

26. Gerlach J, Behnke K, Heltberg J et al. Sulpiride and haloperidol in schizophrenia: a double-blind cross-over study of therapeutic effect, side effects and plasma concentrations. Brit J Psychiat 1985; 147: 283–8.

27. HKrmyrd C, Bjerkenstedt L, BjBrk K et al. Clinical evaluation of sulphiride in schizophrenic patients: a double-blind comparison with chlorpromazine. Acta Psychiat Scandinavica (Suppl). 1984; 311: 7–30.

28. Mabadevan K, Gadavi HM, Suri AK et al. A multicentre comparison of oral zuclopentixol dihydrochloride and oral sulphiride in the treatment of acute schizophrenia. Brit J Clin Resarch 1991; 2: 13–20.

29. Memo M, Battaini et al. Sulpiride and the role of dopaminergic receptor blockade in the antipsychotic activity of neuroleptics. Ada Psychiat Scand 1981; 4 (63): 314–24.

30. Mielke DH, Gallant DM, Rimiger JJ et al. Sulpiride: evaluation of antipsychotic activity in schizophrenic patients. Diseases Nervous System 1977; 38: 569–71.

31. Munk-Andersen E, Behnke K, Heltberg J et al. Sulpiride versus haloperidol, a clinical trial in schizophrenia. A preliminary report. Acta Psychiat Scandinavica (Suppl). 1984; 311: 31–41.

32. Nishikawa T, Tanaka M, Tsuda A et al. Prophylactic effects of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: a comparative dose-response study of timiperone and sulphiride. Biolog Psychiat 1989; 25 (7): 861–6.

33. Petit M, Zann M, Leseur P et al. J Psychiat 1987; 150: 270–1.

34. Soni SD, Mallik A, Schiff A. Sulpiride in negative schizophrenia: a placebo-controlled double-blind assessment. Human Psychopharmacol Clin Experim 1990; 5 (3): 233–8.

Сведения об авторе

Завьялова Наталья Евгеньевна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница.
E-mail: zavyalova_@mail.ru