

17. Lanska D.J., Hoffmann R.G. Seasonal variation in stroke mortality rates. *Neurology* 1999;52:984–90.
18. Sobel E., Zhang Z., Alter M. et al. Stroke in the Lehigh Valley: seasonal variation in incidence rates. *Stroke* 1987;18:38–42.
19. Смирнов В.Е. Эпидемиологические и статистические данные. Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Е.В. Шмидта М.: Медицина, 1976;19–33.
20. Фролова С.Ю., Алифирова В.М., Полищук Н.В. и др. Инсульт: факторы риска. Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии. Материалы конференции. СПб., 2003;338 с.
21. Hillbon M., Numminen H., Juvela S. Recent Heavy Drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 1999;30:2307–12.
22. Rogot E., Padgett S.J. Associations of coronary and stroke mortality with temperature and snowfall in selected areas of the United States, 1962–1966. *Am J Epidemiol* 1976;103(6):565–75.
23. Мирджурев Э.М., Сагатов А.Р., Иргашева Г.Х. Показатели инвалидности вследствие инсульта в Узбекистане. *Журн неврол и психиатр (прил. Инсульт)* 2003;9:121.
24. Постановление Правительства Республики Калмыкия от 30.12.2008 № 470 «О республиканской целевой программе «Основные направления развития здравоохранения Республики Калмыкия на 2009–2013 гг.». URL: www.regionz.ru.
25. Кошечев В.С., Кузнец Е.И. Физиология и гигиена индивидуальной защиты человека в условиях высоких температур. М.: Медицина, 1986; 255 с.
26. Петерсдорф Р.Г., Рит Р.К. Нарушения терморегуляции. В кн.: Т.Р. Харрисон. Внутренние болезни. Т. 1. М.: Практика, 2003;560 с.
27. Lejeune J.P., Vinchon M., Amouyel P. et al. Association of Occurrence of Aneurysmal Bleeding With Meteorologic Variations in the North of France. *Stroke* 1994;25:338–41.
28. Овчарова В.Ф. Медицинская интерпретация синоптических и метеорологических прогнозов. Влияние геофизических и метеорологических факторов на жизнедеятельность организма. Новосибирск: Наука, 1978;33–44.
29. Ямагучи Т. Современное состояние проблемы острого ишемического инсульта в Японии: результаты общенационального госпитального исследования 1999–2000. *Журн неврол и психиатр (прил. Инсульт)* 2003;9:72–4.
30. Chen Z.Y., Chang S.F., Su C.L. Weather and stroke in a subtropical area: Ilan, Taiwan. *Stroke* 1995;26:569–72.
31. Uchiyama S., Goto S., Origasa H. et al. Risk factors profiles in patients with stroke, myocardial infarction and atrial fibrillation (AF): the Japan thrombosis registry for AF, coronary or cerebrovascular events (J-TRACE). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23 (Suppl. 2):34.
32. Корнилова Л.С., Платонов И.Г., Жук Е.Г. Фотопериодизм и острое нарушение мозгового кровообращения в годы низкой и высокой солнечной активности. *Клин мед* 2005;5:29.
33. Коробков М.Н., Великоцкая Н.И., Лавырева Ж.М. и др. Цереброваскулярные заболевания в Республике Карелия. *Журн неврол и психиатр (прил. Инсульт)* 2003;9:119.
34. Милейковский М.Ю. Влияние метеорологических факторов на риск развития сосудистых событий. *Здоровье Украины* 2008;18:73.
35. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов на/Д: Росуниверситет, 1990;224 с.

Н.А. Тювина, В.В. Балабанова, Е.М. Гончарова

Кафедра психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Опыт применения сульпирида при эндогенных депрессивно-ипохондрических расстройствах непсихотического уровня

Цель исследования — изучение эффективности сульпирида при различных вариантах эндогенного депрессивно-ипохондрического синдрома непсихотического уровня.

Пациенты и методы. *Обследовано 47 больных (36 женщин и 11 мужчин) с депрессивным эпизодом (15), рекуррентным депрессивным расстройством — ДР (14) и вялотекущей шизофренией — ВШ (18) клинически и с применением психометрических шкал: общего клинического впечатления (CGI), Монтегомери—Асберга (MADRS), Гамильтона для оценки тревоги (HARS) и побочных явлений (UKU). Сульпирид назначали в начальной дозе 50–100 мг/сут, при необходимости дозу повышали до 400–600 мг/сут.*

Результаты исследования. *Через 2 мес лечения в группе больных с аффективными расстройствами произошло снижение показателей шкалы MADRS с 28,7±2,3 до 14,3±1,7; HARS — с 14,8±2,1 до 7,4±2,7. Редукция депрессивной симптоматики составила 50,2%, тревожной — 50,0%. При ВШ средние показатели шкалы MADRS уменьшились с 21,4±3,7 до 13,7±1,8; HARS с 10,2±1,5 до 6,4±3,2 балла. Симптомы депрессии уменьшились в целом на 40%, тревожного ряда — на 37,3%.*

Заключение. *Эффективность сульпирида при депрессивно-ипохондрическом синдроме у больных с аффективными расстройствами обусловлена преимущественно его антидепрессивным и противотревожным действием, а при ВШ — антипсихотическим и активизирующим.*

Ключевые слова: *депрессивно-ипохондрическое расстройство, эндогенная депрессия непсихотического уровня, вялотекущая шизофрения, сульпирид.*

Контакт: *Нина Аркадьевна Тювина natuvina@yandex.ru*

Experience in using sulphiride in non-psychotic endogenous depressive-hypochondriacal disorders

N.A. Tyuvina, V.V. Balabanova, E.M. Goncharova

Department of Psychiatry and Medical Psychology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

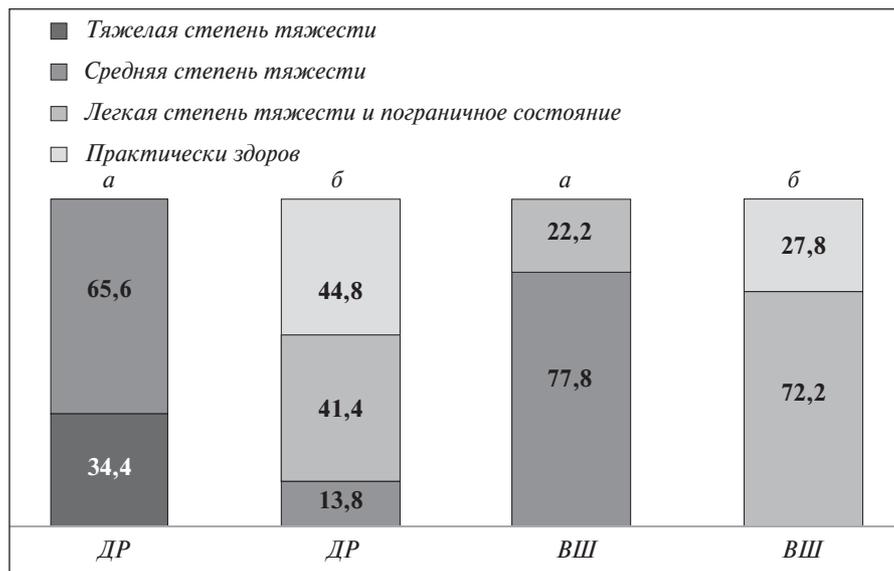


Рис. 1. Динамика состояния (улучшение) по шкале CGI у больных с ДР и ВШ в начале (а) и в конце (б) наблюдения

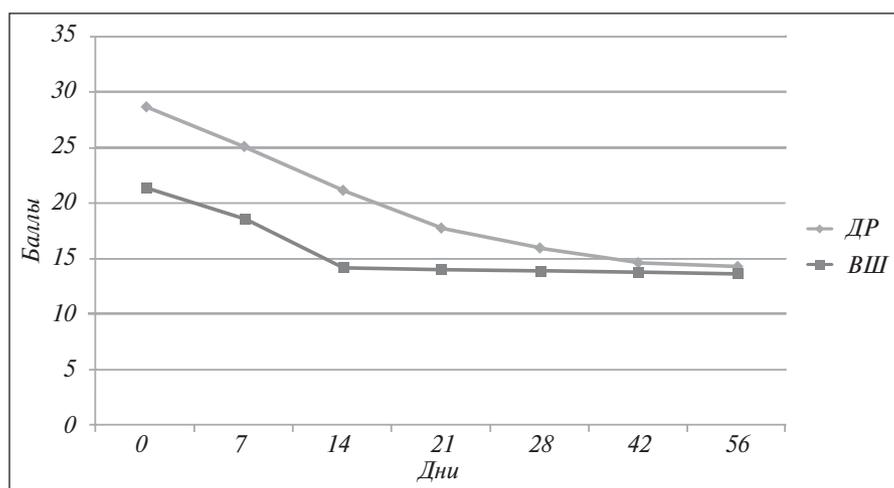


Рис. 2. Динамика депрессии по шкале MADRS у пациентов с ДР и ВШ

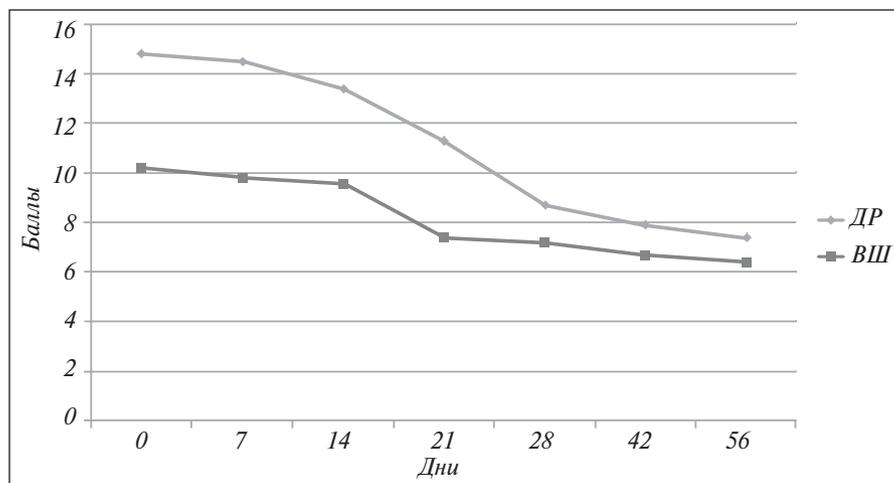


Рис. 3. Динамика тревоги по шкале HARS у больных с ДР и ВШ

прессанты, транквилизаторы, антипсихотики). Однако появление психофармакологических средств нового поколения нередко приводит к пересмотру роли «старых» препаратов, много лет использовавшихся при той или иной патологии. Это в полной мере относится к сульпириду, родоначальнику группы бензамидов, синтезированному еще в 1966 г. Помимо антипсихотической активности, связанной с блокадой постсинаптических D₂-рецепторов, сульпирид в малых дозах (100–600 мг) способен положительно влиять на депрессивные расстройства – ДР [14] – благодаря блокаде пресинаптических D₂-рецепторов, приводящей к продофаминергическому эффекту. Сульпирид оказывает активирующее (антиастеническое), антидепрессивное действие, способен улучшать когнитивные функции, влияя на глутаматные рецепторы [14–17].

В отличие от традиционных нейролептиков сульпирид не взаимодействует с адрено-, гистаминовыми и холинорецепторами, что определяет его лучшую переносимость и безопасность у больных с сопутствующей соматической патологией (сердечно-сосудистой, эндокринной) [16, 18, 19]. Фармакокинетическим преимуществом сульпирида является отсутствие активных метаболитов и выведение почками без метаболизации в печени и, следовательно, без взаимодействия с другими препаратами. Ему также свойствен благоприятный соматотропный эффект, который связывают как с центральным (подавление дофаминергических рецепторов в триггерной зоне рвотного центра), так и периферическим (нормализация моторики желудочно-кишечного тракта) действием. Показаны его антиэметическое и антидиспептическое свойства [16, 19, 20].

Сульпирид улучшает кровоснабжение и ускоряет восстановительные процессы в тканях. Благодаря уникальному сочетанию психотропных (антидепрессивный, антиастенический) и соматотропных эффектов сульпирид широко применяется в соматической практике, особенно в гастроэнтерологии, неврологии, дерматологии. В литературе имеется большое количество работ, посвященных использованию сульпирида в различных областях психиатрии [6, 15, 16, 19]. Однако в последние годы не

проводилось сравнительных исследований его эффективности при различных вариантах ипохондрических нарушений, в частности при ипохондрической депрессии.

Цель исследования – сравнительное изучение эффективности сульпирида при аффективных расстройствах и ВШ.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в стационарных и амбулаторных условиях Психиатрической клиники им. С.С. Корсакова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В открытом исследовании участвовало 47 больных (36 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 26 до 59 лет с длительностью заболевания от 1 года до 40 лет.

По результатам оценки психических расстройств согласно МКБ-10 больные распределились следующим образом: депрессивный эпизод (F32) диагностирован у 15 (12 женщин и 3 мужчин), рекуррентное ДР (F33) – у 14 (10 женщин и 4 мужчин), ВШ (F21) – у 18 (14 и 4 соответственно). Психическое состояние пациентов и его динамику в процессе терапии определяли традиционным клиническим методом с использованием психометрических шкал: шкалы общего клинического впечатления – CGI, шкалы Монтгомери–Асберга для оценки депрессии – MADRS, шкалы Гамильтона для оценки тревоги – HARS и шкалы побочных явлений – UKU.

Динамику психического и соматического состояния контролировали до назначения препарата, а также на 7; 14; 21; 28; 42-й и 56-й день терапии. Помимо оценки витальных функций (АД, частота сердечных сокращений, общие клинические анализы крови и мочи), учитывали также показатели массы тела, данные других клинических и параклинических исследований (ЭКГ, биохимический анализ крови), необходимые для выявления побочных эффектов.

До назначения сульпирида осуществляли постепенную отмену предшествующей терапии. Из исследования исключали пациентов, страдающих тяжелыми соматическими заболеваниями, другими психическими расстройствами и злоупотребляющих психоактивными веществами.

Сульпирид (ОАО «Органика») назначали индивидуально, с учетом выраженности имеющихся расстройств, переносимости препарата и реакции пациента на лечение. Начальная доза составляла 50–100 мг/сут, при необходимости дозу повышали до 400–600 мг/сут. Средние терапевтические дозы – от 150 до 400 мг/сут.

Во время исследования не допускалось назначение антидепрессантов и нейролептиков. Разрешалось кратковременное использование транквилизаторов и гипнотиков (золпидем, зопиклон).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 6,0.

Результаты и их обсуждение. Степень выраженности ипохондрической депрессии (по шкале CGI) была выше при аффективных расстройствах, чем при ВШ. По тяжести ДР пациенты распределились следующим образом: 10 (34,4%) больных – тяжелая степень, 19 (65,6%) – средняя. У 4 (22,2%) пациентов установлена легкая степень ВШ, у 14 (77,8%) – средняя.

Динамика улучшения состояния больных в ходе лечения представлена на рис. 1.

Отчетливое улучшение состояния у пациентов обеих групп регистрировалось со 2-й недели терапии с максимумом на 4-й неделе, после чего наблюдалась тенденция к относительной стабилизации психического состояния. К концу 8-й недели терапии 44,8% пациентов с ДР и 27,8% с ВШ были практически здоровы. Только у 4 (13,8%) больных с ДР

к концу наблюдения констатировано состояние умеренной степени тяжести. Остальные больные с ДР (41,4%) и ВШ (72,2%) находились в пограничном или легком болезненном состоянии. Оценка «здоров» у больных с ДР соответствовала состоянию интермиссии, а у больных ВШ – выраженной ремиссии при сохранении основного диагноза.

Ипохондрическая депрессия при ДР исходно была более выраженной, чем при ВШ: средний уровень депрессии по шкале MADRS составил у этих пациентов $28,7 \pm 2,3$ и $21,4 \pm 1,7$ балла соответственно, а средний уровень тревоги по шкале HARS – $14,8 \pm 2,1$ и $10,2 \pm 1,5$ балла.

К концу терапии в группе больных с ДР средний показатель по шкале MADRS снизился до $14,3 \pm 1,7$ балла ($p < 0,01$), а по шкале HARS – до $7,4 \pm 0,8$ балла ($p < 0,05$; рис. 2, 3).

Уменьшение депрессивной симптоматики достигло 50,2%, тревожной – 50% при практически одновременном уменьшении гипотимии, соматовегетативных проявлений, психической и соматической тревоги, а следовательно, и ипохондрической фиксации на своем состоянии. Начиная со 2-й недели терапии проявлялся антидепрессивный, анксиолитический и, что особенно важно, вегетативно-стабилизирующий и соматотропный эффект. Уменьшение соматических жалоб само по себе способствовало снижению тревожности, прикованности внимания к своему организму. Вместе с тем вследствие антидепрессивного и первичного противотревожного действия препарата у больных повышались настроение, активность, интерес к жизни, общению с окружающими, что в свою очередь создавало основу для переключения внимания со своего тела на внешний мир.

Что касается пациентов с ВШ, то к концу терапии средний показатель по шкале MADRS составлял $13,7 \pm 1,8$ балла ($p < 0,05$), а по шкале HARS – $6,4 \pm 0,7$ балла ($p < 0,05$; см. рис. 2, 3). Депрессивная симптоматика уменьшилась в общей сложности на 40%, симптомы тревоги – на 37,3%. Клинически динамика состояния больных на фоне приема сульпирида характеризовалась улучшением настроения, повышением активности, стремлением к деятельности, а также редуцией тревоги, внутреннего напряжения, аффективной неустойчивости. Наряду с этим под влиянием стимулирующего действия препарата уменьшалась негативная симптоматика: больные становились более адекватными и естественными, повышалась их поведенческая активность, снижались эмоциональная отгороженность и аутизм. Антипсихотический эффект сульпирида способствовал упорядочиванию ассоциативных функций, уменьшению навязчивых и сверхценных ипохондрических идей. В меньшей степени поддавались лечению длительно протекающие сенестопатии, сопутствующие депрессии дереализационно-деперсонализационные нарушения, что не позволяло полностью редуцировать ипохондрическую фиксацию на своем организме даже при наличии других положительных эффектов.

Таким образом, при ВШ по сравнению с ДР депрессивно-ипохондрический синдром имеет более сложную структуру и характеризуется сочетанием аффективных расстройств (депрессия, тревога, фобии) с телесными (соматовегетативные проявления, сенестопатии), нарушениями мышления и негативной симптоматикой, поэтому у таких больных сложно адекватно оценить динамику состояния только на основании показателей психометрических шкал тревоги и депрессии. Важно ориентироваться как на субъек-

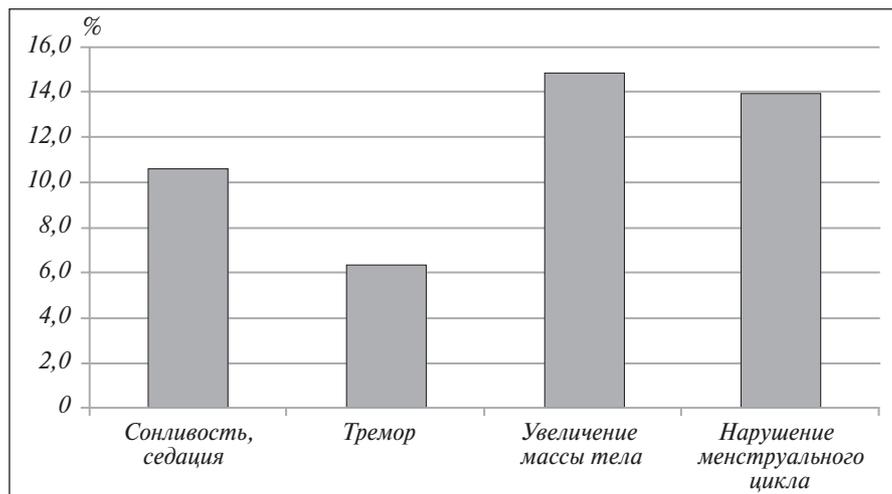


Рис. 4. Побочные эффекты сульпирида

ктивную оценку своего состояния пациентом, так и на объективные данные, отражающие его поведение и уровень социальной адаптации.

При более активной положительной динамике на 2–4-й неделе терапии общий темп редукции психопатологической симптоматики практически сохранялся до конца исследования. Особенно это было характерно для шизофрении, при которой редукция позитивной симптоматики (с первых дней терапии) несколько опережала динамику негативных нарушений, которая становилась заметной лишь на 4-й неделе лечения.

В нашем исследовании сульпирид продемонстрировал хорошую переносимость. Побочные эффекты наблюдались в основном у пациентов, впервые обратившихся к психиатру и не принимавших других, более «тяжелых» психотропных средств (рис. 4). Такие симптомы, как излишняя седа-

ция, сонливость, наблюдались у 5 (10,6%) больных на 1-й неделе терапии, а потом постепенно исчезали. Экстрапирамидные нарушения (тремор, акатизия) отмечались редко, всего у 3 (6,4%) больных, и были дозозависимыми. Увеличение массы тела происходило постепенно и к концу курса терапии достигло 5 кг и более у 7 (14,9%) пациентов. В целом же прибавка массы тела была незначительной. У 5 (13,9%) женщин выявлены нарушения менструального цикла в виде задержки менструаций, скудных менструаций, эти явления исчезали после отмены сульпирида.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой эффективности сульпи-

рида при лечении депрессивно-ипохондрических расстройств у больных с рекуррентным ДР и ВШ. При терапии аффективных расстройств проявляется преимущественно антидепрессивный, анксиолитический и вегетативно-стабилизирующий эффекты сульпирида, а при ВШ, с учетом сопутствующей симптоматики, в большей степени — стимулирующий и антипсихотический. Сочетание различных психотропных эффектов сульпирида при минимальных побочных явлениях делает его привлекательным не только для лечения ипохондрической депрессии различного генеза, но и других психических расстройств, богатых психопатологическими и соматовегетативными проявлениями. Учитывая хорошую переносимость, препарат можно использовать не только для купирования проявлений ВШ, но и для поддерживающей терапии у таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Блейлер Э. Руководство по психиатрии. Берлин: Врач, 1920;128.
- Карвасарский В.Д. Неврозы. Рук-во для врачей. М.: Медицина, 1980;448 с.
- Святош А.М. Неврозы. Изд. 3-е. М.: Медицина, 1982;367 с.
- Снежневский А.В. Клиническая психопатология. В кн.: Руководство по психиатрии. Т. 1, 2. М.: Медицина, 1983;16–97.
- Чан Вьет Нги, Тювина Н.А. Клинические закономерности формирования ипохондрических расстройств в рамках различных психических заболеваний. Журн неврол и психиатр 1987;6:880–5.
- Тювина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н. Эффективность и особенности действия сульпирида при вялотекущей шизофрении. Журн псих расстр в общ мед 2011;1:51–6.
- Волець Б.А. Небредовая ипохондрия (обзор литературы). Журн псих расстр в общ мед 2009;2:49–62.
- Sattes H. Die Hypochondrische Depression. Halle, 1955;82S.
- Овсянников С.А. История и эпистемология пограничной психиатрии. М.: Альпари, 1995;205 с.
- Авербух Е.С. Расстройства психической деятельности в позднем возрасте. Л.: Медицина, 1969;483 с.
- Lopes Ibor J.J., Depressive equivalents. In: Masked depression. Stuttgart, 1973;97–112.
- Ануфриев А.К. Скрытые эндогенные депрессии. Сообщение II: клиническая симптоматика. Журн невропат и психиатр 1978;9:1202–8.
- Weitbrecht H.J. Depressive und Manische endogene Psychosen. In: Psychiatrie der Gegenwart. Bd.II/1. Berlin–Heidelberg–New York, 1972;83–140.
- Serra G., Forgione A., D’Aguila P.S. Possible mechanism of antidepressant effect of L-sulpiride. Clin Neuropharmacol 1990;13(1):76–83.
- Смирнова М.Л., Мунчаева Э.Р., Тихонов В.В. Применение эглонила в психиатрической практике. Клин вестн 1994;2:35–7.
- Дробижев М.Ю. Сульпирид: механизм действия и возможность клинического использования. Психиатр и психофармакотер 2004;6(4):173–9.
- Petit M., Zann M., Lesieur P. et al. The effect of sulpiride on negative symptoms of schizophrenia. Br J Psychiatry 1987;150:270–1.
- Kawakami K., Sasaki D., Sobma M. et al. Experience with Dogmatyl (sulpiride) in psychosomatic disease and neurosis. II Results of a double blind study (in Japanese). Med Treatment 1974;7:69–78.
- Костюкова Е.Г. Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов. Соц и клин психиатр 2001;2:24–8.
- Mucci A., Nolf G., Maj M. Levosulpiride: a review of its clinical use in psychiatry. Pharmacol Res 1995;31(2):95–101.