

В.К. Шамрей, А.А. Марченко, М.Б.Агарков, И.Ю.Хабаров

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ТИОРИЛ У БОЛЬНЫХ С ПОГРАНИЧНЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Известно, что при исследовании болезни с исторической точки зрения «мы видим, как меняется со временем ее картина – при том, что в чисто медицинском смысле сама болезнь остается той же» (Ясперс К., 1997). Этот тезис великого психиатра, вероятно, наиболее применим к пограничной психиатрии, поскольку именно в этой области «форм переходных и нерезко дифференцированных больше, чем в «большой» психиатрии» (Кербиков О.В., 1963). В свете этого положения становится понятным и прогноз А.А. Орловской, Н.М. Жарикова и А.С. Тиганова (2001): «несмотря на то, что в течение предыдущих столетий, благодаря усилиям психиатров всех стран, были описаны, вероятно, все основные психопатологические симптомы и синдромы, в том числе культуральные феномены, можно ожидать выявления и новых форм психических расстройств, особенно в области возрастной и пограничной психической патологии, в которой находит особенно яркое отражение постоянно изменяющаяся социальная среда». Анализ многолетней динамики невротических расстройств (НР) показывает (Абабков В.А., 1994; Юрьева Л.Н., 2002), что, начиная с 80-х годов, отмечается тенденция к увеличению продолжительности неврозов, а с 90-х годов – к утяжелению болезненных проявлений. При этом, многими исследователями наблюдается нарастание частоты филогенетически более ранних соматизированных расстройств. Наряду с этим, в клинической картине стали преобладать ипохондрический, депрессивный и тревожно-фобический синдромы. В большом числе случаев отмечается трансформация неврозов в невротические развития с патохарактерологическими изменениями личности.

Вероятно, в том числе и в силу указанных особенностей патоморфоза НР всегда остается значительная группа больных, которая трудно поддается лечению, несмотря на существенные достижения в терапии этих нарушений. Среди прочих факторов, затрудняющих лечение пациентов, выделяют (Kane J.M., 1999): резистентность к терапии, побочные действия лекарственных препаратов, низкую комплаентность больных, наличие сопутствующих психических нарушений, и, в первую очередь, аддиктивной патологии. Существенными препятствиями для амбулаторного использования психофармакологических средств при невротических расстройствах также являются массовая автомобилизация страны, отрицательное влияние большинства препаратов на сексуальные функции, и, наконец, весьма распространенное в населении негативное отношение к психофармакотерапии в целом (Сергеев И.И., 2001).

Приведенные факторы стали представлять серьезную проблему при выборе эффективной терапевтической тактики, положение с которой еще более осложняется возрастающим ускорением ритма жизни, переходом к платной и страховой медицине, что требует максимально быстрого купирования болезненных проявлений со скорейшим восстановлением трудоспособности. Стремительно ворвавшиеся в арсенал практикующих психиатров препараты новых классов типа СИОЗС, СИОЗСН, анксиолитиков последних поколений, атипичных нейролептиков и т.п. казалось, способны преодолеть все препятствия. Однако, годы их использования привели к заметному разочарованию врачей, поскольку ни один препарат не стал панацеей, и, зачастую, лишь их сочетание позволяет достигать желаемого эффекта. Поэтому основным объектом внимания исследователей является разработка терапевтических схем именно на основе комбинации лекарственных средств с различным спектром психотропной активности.

Следует отметить также, что особенности течения НР зачастую обосновывают

необходимость длительного лечения, в связи с чем разработка новых терапевтических моделей требует учета таких факторов, как стоимость и доступность препарата, его терапевтическая эффективность и безопасность. В числе препаратов, отвечающих указанным требованиям, неизменно находится тиоридазин.

Активное вещество препарата принадлежит к группе фенотиазинов, которые являются активными средствами для устранения психомоторного возбуждения, оказывают выраженный противотревожный эффект. Несмотря на большое количество производных фенотиазина, сходных по оказываемому эффекту, тиоридазин имеет выгодно отличающиеся его особенности:

- помимо нейролептического, препарат оказывает мягкое антидепрессивное действие;
- антипсихотоническое действие сочетается с успокаивающим и легким психостимулирующим эффектом;
- при применении небольших доз сильнее проявляется антидепрессивное и стимулирующее действие, при повышении доз нарастает седативный эффект;
- низкая способность вызывать экстрапирамидные побочные действия, отсутствие каталептического действия, слабый гипотензивный эффект.

Целью настоящей работы стало изучение клинической эффективности и переносимости генерика сонапакса (тиоридазин) – тиорила (препарат выпускается фирмой "Torrent Pharmaceutical Inc.") при лечении патологических состояний невротического регистра с обоснованием целесообразности его применения.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе клиники психиатрии Военно-медицинской академии в период с марта по май 2006 г. Оно представляло собой открытое простое сравнительное клиническое исследование препаратов Тиорил (таб. 25 мг) и Сонапакс (таб. 25 мг), применяемых в рамках полипсихофармакотерапии.

Всего наблюдали амбулаторно 33 больных с различными невротическими и связанными со стрессом расстройствами, у которых в структуре патологических проявлений значительный удельный вес составляли соматоформные, тревожные и депрессивные расстройства. Полный курс лечения (28 дней) прошли 30 человек, поэтому в дальнейшем речь пойдет только о них; три человека досрочно вышли из исследования по организационным причинам. Средний возраст на момент исследования составил $32,2 \pm 1,6$ (здесь и далее данные имеют вид $M \pm m$) года, из них лиц мужского пола – 14, женского пола – 16. Длительность заболевания составляла от 5 до 36 месяцев (в среднем $11,7 \pm 1,7$ мес).

Все больные методом рандомизации были поделены на 2 репрезентативные по основным характеристикам группы: основную и группу сравнения. Основную группу больных, принимавших тиорил, составили 15 пациентов от 19 до 49 лет (средний возраст $32,4 \pm 2,3$ года, средняя длительность заболевания – $11,6 \pm 2,0$ месяца). У больных этой группы были выявлены соматизированные расстройства (3), обсессивный (6) и тревожно-депрессивные синдромы (6). Им была назначена терапия тиорилом в суточной дозе от 25 до 75 мг. Лечение начинали с дозы 25 мг/сутки, через 3-7 дней ее, при необходимости, увеличивали до 50-75 мг.

В группу сравнения вошли 15 больных в возрасте от 22 до 46 лет (средний возраст $32,0 \pm 2,2$ года) со средней длительностью заболевания - $11,7 \pm 1,7$ месяца. У 2 из них выявлена доминирующая конверсионная симптоматика, у 4 – обсессивные нарушения, у 7 ведущими были тревожно-депрессивные проявления и 2 – фобические симптомы. Они получали лечение сонапаксом в аналогичных дозировках и по такой же схеме.

В обеих группах пациенты получали сопутствующее медикаментозное лечение в соответствии с требованиями «Стандарта...»: общеукрепляющие препараты, витамины, транквилизаторы, также использовались комплексы лечебной физкультуры, психотерапевтические методики в виде групповой психотерапии.

Отметим, что в большинстве случаев заболевание отличалось полиморфностью и лабильностью симптоматики, сочетанием патологических признаков, входящих в различные синдромы, а также сменой ведущих психопатологических проявлений в течение болезни.

В ходе исследования оценивали динамику невротической симптоматики и других психопатологических феноменов клинико-психопатологическим методом. Для оценки изменений в психическом состоянии в процессе лечения, наряду с клинико-психопатологическим методом, использовался ряд рейтинговых шкал.

1. Опросник выраженности психопатологической симптоматики – SCL-90-R (Табрица Н.В., 2001; Derogatis L.R., 1994.) – методика, предназначенная для оценки наличия и выраженности болезненных проявлений по 9 клиническим шкалам (соматизации, обсессивно-компульсивных расстройств, межличностной сенситивности, депрессии, тревожности, враждебности, фобической тревожности, паранойяльных симптомов и психотизма) и 3-м обобщенным шкалам второго порядка: общему индексу тяжести симптомов (GSI), индексу наличного симптоматического дистресса (PSDI) и общему количеству положительных ответов (PST). Подобный подход позволил провести сравнение тяжести и характера динамики психического состояния в группах пациентов с различными диагностическими заключениями.

2. Шкала тревоги Гамильтона – инструмент, позволяющий оценить в динамике выраженность тревоги и ее соматических эквивалентов у пациентов с тревожными расстройствами.

3. Поскольку в ходе исследования могли возникнуть нежелательные проявления действия изучаемых препаратов, для их изучения использовалась структурированная шкала побочной симптоматики.

Оценка безопасности препарата основывалась также на изучении результатов исследования витальных функций (АД, пульса) и общеклинических анализов крови и мочи, а также биохимических показателей (глюкоза, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, креатинин, мочевины, билирубин).

Порядок проведения исследования представлен в табл. 1.

Таблица 1

Схема
применения диагностических методов в ходе проведения исследования

Методы исследования	D0 Визит 1	D7 Визит 2	D14 Визит 3	DD Визит 4
Индивидуальная регистрационная карта	V			
Шкала тревоги Гамильтона	V	V	V	V
Опросник SCL-90-R	V	V	V	V
Структурная шкала побочной симптоматики		V	V	V
Оценка витальных функций (АД, пульса)	V			V
Анализ крови и мочи	V			V
Биохимические анализы	V			V

Статистическая обработка результатов клинических исследований выполнена с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2003» и «Statistica 6.0 for Windows» на ЭВМ типа IBM PC/AT. Средне-групповые значения, дисперсия результатов исследований, минимальные и максимальные значения показателей вычислялись в процедуре «Basic Statistics» программы «Statistica 6.0 for Windows». Использовались парные t-тесты для зависимых (одноименные шкалы одной группы на 1, 7, 14 и 28 дни исследования) и независимых переменных (показатели всех шкал одного опросника), показатели дескриптивной статистики. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При скрининговом обследовании пациенты предъявляли широкий круг жалоб, наиболее типичными из которых были: нарушение сна, снижение и лабильность настроения, раздражительность, тревогу, встречавшиеся у 100% больных. Значительное место в структуре расстройств занимали жалобы соматического характера (56,7 %). Во многих случаях невротическая симптоматика уже утратила связь с психотравмирующей ситуацией и существовала самостоятельно, развиваясь, преимущественно, по аутохтонным механизмам. При этом, у большинства больных инициальная психопатологическая симптоматика к моменту обращения либо редуцировалась, либо отошла на задний план, уступая место факультативных симптомам ипохондрического, депрессивного, конверсионного или обсессивно-фобического спектров.

На фоне лечения обоими препаратами – тиорилом и сонапаксом – улучшение состояния в ряде случаев отмечалось уже на второй неделе. Проявлялось это, прежде всего, в некоторой редукции напряженности, снижении фиксации на состоянии, повышении активности и уменьшении частоты тревожных опасений. При этом наиболее выраженными эти сдвиги отмечались у больных с тревожным расстройствами и конверсионными нарушениями. У лиц с ипохондрической симптоматикой сохранялись многочисленные жалобы, хотя субъективно они отмечали некоторое улучшение. Аналогичной была динамика и при преобладании в клинической картине обсессивных нарушений.

Как указывалось выше, динамика симптоматики невротических расстройств изучалась на основании данных самооценки больных по методике «SCL-90-R». В обеих испытуемых группах изученные показатели характеризовались заметной вариабельностью, что отражает индивидуальные различия в клинической картине заболевания. Однако при рассмотрении среднегрупповых значений этих показателей нами были выявлены определенные закономерности (табл. 2).

Таблица 2

Динамика симптомов психических расстройств по шкале SCL-90-R в основной и контрольной группах

Показатели	Изучаемые группы							
	Основная группа				Контрольная группа			
	D0	D7	D14	DD	D0	D7	D14	DD
Соматизация	1,05±0,1 1	1,05±0,12	0,90±0,10	0,75±0,11 *	1,06±0,0 5	1,05±0,05	0,93±0,05	0,78±0,05 *
Обсессивно-компульсивные расстройства	1,06±0,1 0	1,16±0,09	0,92±0,07	0,72±0,07 *	1,06±0,0 9	1,15±0,06	0,95±0,05	0,75±0,05 *
Межличностная чувствительность	0,64±0,0 9	0,71±0,12	0,51±0,12	0,40±0,10 *	0,65±0,0 7	0,72±0,07	0,48±0,05	0,42±0,05 *
Депрессия	1,06±0,0 9	1,11±0,09	0,92±0,07	0,66±0,06 *	1,07±0,0 5	1,11±0,07	1,11±0,07	0,63±0,05 *
Тревога	1,15±0,1 2	1,38±0,13 *	0,92±0,09 *	0,66±0,08 *	1,17±0,0 7	1,39±0,06	0,95±0,06	0,69±0,05 *
Враждебность	0,80±0,1 1	1,07±0,15 *	0,80±0,12	0,67±0,12	0,82±0,1 0	1,08±0,09 *	0,77±0,07	0,63±0,07
Фобическая тревожность	0,66±0,0 8	0,40±0,11 *	0,29±0,10 *	0,34±0,09 *	0,68±0,0 9	0,38±0,05 *	0,27±0,04 *	0,36±0,04 *
Паранойяльные симптомы	0,50±0,0 9	0,83±0,15 *	0,50±0,12	0,33±0,10 *	0,49±0,1 0	0,82±0,10 *	0,53±0,06	0,32±0,04
Психотизм	0,44±0,0 5	0,58±0,11	0,50±0,08	0,34±0,04	0,45±0,0 4	0,61±0,04 *	0,48±0,04	0,36±0,03 *
GSI	0,86±0,0 4	0,94±0,07	0,71±0,05 *	0,56±0,05 *	0,88±0,0 2	0,96±0,02 *	0,74±0,02 *	0,55±0,01 *

PST	51,1±3,0	53,1±3,3	46,0±3,0*	41,0±3,7*	52,87±1,5	58,33±1,0*	49,13±1,1	40,60±0,9*
PSDL	1,54±0,04	1,60±0,05	1,38±0,03*	1,21±0,05*	1,50±0,01	1,48±0,02	1,36±0,01*	1,23±0,01*

Примечание: * - различия между показателями относительно D0 достоверны при $P < 0,05$. Статистически достоверных различий между показателями групп больных, принимавших Тиорил и Сонапакс нет.

Как следует из приведенных данных, в начале лечения наиболее выраженными в обеих группах оказались признаки тревоги и депрессии, обсессивные нарушения и проявления соматизации. Обращает на себя внимание умеренный рост выраженности болезненных проявлений практически по всем шкалам к концу первой недели лечения, что, вероятно, связано с активирующим воздействием препаратов, и, как следствие, усилением тревоги и сопутствующей симптоматики. Исключение составила лишь фобическая тревожность, достоверная редукция которой отмечена на визите D7. Последующая динамика состояния больных в процессе лечения определялась заметной редукцией осевых симптомов. Так, выраженность тревожной симптоматики в основной группе достоверно снизилась уже на 14 день лечения, равно как и показатель фобических симптомов. Более резистентными к терапии оказались депрессивные и обсессивные проявления: достоверная их редукция была отмечена лишь к 28 дню наблюдения. В целом, к концу четвертой недели лечения явное улучшение наблюдалось по всем изучаемым параметрам опросника, за исключением психотизма. При этом, за счет снижения степени их выраженности существенно улучшалось качество социального функционирования больных, позволяя им, в конечном итоге, прийти к наработке экологических паттернов коммуникации в различных сферах, и, тем самым, к выходу из ряда «порочных кругов», лежащих в основе стабилизации психопатологической симптоматики.

При сравнении с нормативными показателями, характеристики состояния больных по данному опроснику в начале лечения в обеих группах больных оказались сопоставимыми с соответствующими характеристиками контрольной группы больных неврозами, приведенными в литературных источниках (Тарабрина Н.В., 2001). В конце периода наблюдения они вернулись к уровням, характерным для здоровых лиц.

При этом, если внутригрупповые показатели динамики симптомов по большинству параметров значимо ($p < 0,05$) отличались в начале и конце лечения, то между контрольной и основной группами достоверных различий на всех этапах исследования выявлено не было (рис. 1).

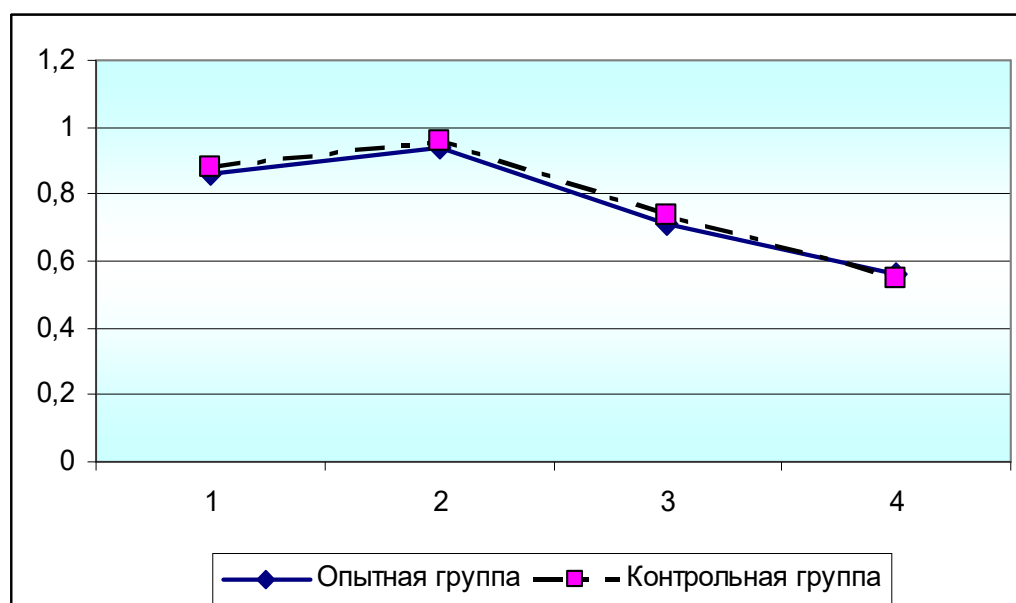


Рисунок 1 – Динамика состояния по общему индексу тяжести (GSI) опросника SCL-90-R

Поскольку тревожные расстройства представляют собой широкий спектр различных по этиологии и патогенезу состояний, но, при этом, практически всегда встречаются на том или ином этапе развития невротических нарушений, являясь, зачастую, «осевым», в понимании К.Яспера, психопатологическим симптомом, отдельное внимание мы уделили рассмотрению именно этой патологии. Так, при анализе динамики ее выраженности (по данным изучения шкалы Гамильтона) в обследованных группах больных также было выявлено отсутствие статистически достоверных различий показателей основной группы по сравнению с контрольной на всех этапах исследования (рис. 2).

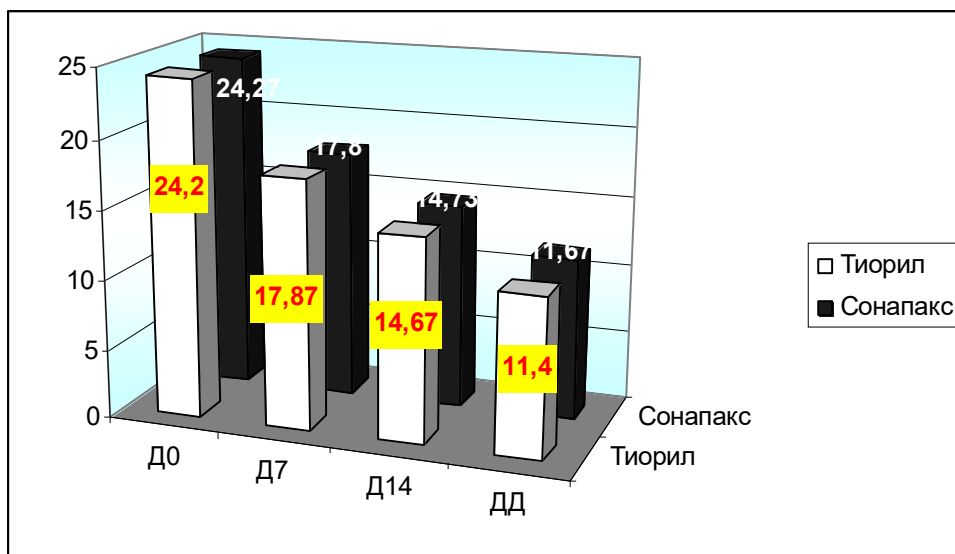


Рисунок 2 – Динамика показателей тревоги по шкале Гамильтона в обследованных группах больных

При этом, на начальном этапе лечения позитивная динамика касалась преимущественно чувства напряженности, утомляемости, пугливости, неспособности расслабиться, разнообразных фобических проявлений (боязнь чужих людей, одиночества, животных, транспорта, толпы), и в меньшей степени затрагивала нарушения сна с преобладанием трудностей при засыпании, кошмарные сновидения, когнитивные расстройства (трудности при концентрации, ослабленная память) и соматические симптомы. Однако, в дальнейшем профиль по шкале Гамильтона выравнивался без заметного преобладания основных (нарушений аффективной сферы тревожного спектра) или факультативных симптомов.

Из приведенных данных следует, что ослабление психопатологической симптоматики, в целом, при лечении тиорилом и сонапаксом было практически одинаковым. Аналогичным образом, не было выявлено и различий в частоте и характере побочных явлений. При приеме тиорила двенадцать из пятнадцати обследованных отметили незначительную дневную сонливость, в то же время двое отметили сокращение продолжительности ночного сна. Одиннадцать пациентов предъявили жалобы на незначительную сухость во рту. Остальные побочные проявления были выявлены у небольшого количества пациентов, были кратковременными и незначительно выраженными. При приеме сонапакса основными побочными эффектами были аналогичными: дневная сонливость (у 10 пациентов) и сухость во рту (у 11 пациентов), также, впрочем, не достигавшие степени выраженности, оказывающей заметное влияние на функционирование больных. В целом, обобщенные характеристики тяжести побочной симптоматики в обеих группах практически не отличались (табл. 3).

Изучение витальных функций не выявило какого-либо заметного воздействия препаратов на регистрировавшиеся гемодинамические характеристики. Анализ гематологических и биохимических показателей (глюкоза, трансаминазы, креатинин, мочеви́на, билирубин) также не показал клинически значимых отклонений ни у одного пациента в обеих группах (под клинически значимыми подразумеваются отклонения от скрининговых показателей более чем на 50%).

Таблица 3

Обобщенные показатели структурированной шкалы побочной симптоматики

Этап Исследования	Тиорил	Сонапакс
Д7	0,17±0,03	0,15±0,02
Д14	0,20±0,02	0,21±0,02
ДД	0,22±0,02	0,22±0,02

Таким образом, приведенные данные убедительно демонстрируют, что фармакологическое действие Тиори́ла отличается значительной «мягкостью», отсутствием заметных побочных эффектов и высокой переносимостью.

К несущественным недостаткам Тиори́ла можно отнести лишь ограниченное количество форм выпуска (25 и 100 мг), несколько затрудняющее возможность гибкого его дозирования.

Изучение экономических показателей использования сравниваемых препаратов показало, что среднесуточные дозировки были вполне сопоставимыми и составили 35,7 мг для сонапакса и 39,5 мг для тиори́ла, а средний расход препарата на курс лечения – 998,7 и 1105,1 мг соответственно. Средняя стоимость лечения для группы сонапакса оказалась равной 81,65 руб, для группы тиори́ла – 32,48 (анализировались минимальные цены поставщиков по данным Фарминдекса, май 2006 г.).

Выводы

Таким образом, анализ эффективности применения тиори́ла в лечении больных с невротическими расстройствами показал, что включение препарата в комплекс терапии в суточной дозе до 25-75 мг перорально приводит к значительной стабилизации в эмоционально-волевой сфере с приближением фона настроения к ровному, редукции факультативной симптоматики, повышению двигательной активности, купированию тревоги, уменьшению расстройства восприятия в виде сенестопатических проявлений, улучшению когнитивных функций, нормализации процессов сна и бодрствования. Поведенческие расстройства сводятся к минимуму, исчезает ощущение астенизации, вялости, слабости, адинамии. Отличительными чертами препарата являются хорошая переносимость и достаточно быстрое наступление клинического эффекта. Экономическая рентабельность также способствует возможности рассмотрения Тиори́ла в качестве незаменимого средства при лечении невротических состояний как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике.