

ТИАПРИД: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ГЕРОНТОПСИХИАТРИИ

Л.С. Круглов

*Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева,
Санкт-Петербургский государственный университет*

В процессе психофармакотерапии пожилых больных возникают дополнительные сложные аспекты, связанные и с особенностями воздействия на психику, и с повышенным риском побочных эффектов неврологического и соматического характера. Несомненно, что расширение круга препаратов нового поколения во многом решает проблему безопасного проведения лекарственного лечения больных старших возрастных групп. В этой связи известная избирательность нейрхимических механизмов их действия позволяет избежать негативных последствий применения психотропных средств, разработанных на ранних этапах внедрения психофармакотерапии.

Тиаприд уже продолжительное время находит клиническое применение в практике работы зарубежных психиатров, а также наркологов, а в последнее время чаще применяется и в нашей стране. Однако, его свойства получили все еще недостаточное освещение в литературе. Во многом это, по-видимому, обусловлено более значительным интересом исследователей к медикаментозным средствам с наиболее характерными качествами атипичных антипсихотиков. Между тем, при ряде психопатологических состояний, в особенности протекающих на фоне повышенной чувствительности пациентов к психотропным средствам, что, в частности, имеет место в геронтопсихиатрической практике, следует рассматривать существенное лечебное значение данного препарата.

Место тиаприда среди антипсихотических лекарственных средств и особенности спектра его психотропного действия

Следует отметить, что разделение антипсихотиков на традиционные и атипичные все же бывает, по крайней мере, с клинической точки зрения, в известной мере условным. В данном плане с самого начала использования психофармакотерапии признавалось некоторое несоответствие классификации

соответствующих препаратов по химической структуре и специфике механизмов действия с одной стороны, их спектру психотропной активности – с другой. В результате, отнесение указанных медикаментозных средств к разным группам в фармакохимическом отношении не обязательно означало отсутствие сходства в характере клинического эффекта и наоборот. Фактически, еще в эпоху преобладания «традиционных» психотропных препаратов среди их разных классов присутствовали и лекарственные средства с благоприятным профилем переносимости и безопасности.

Подобная ситуация в текущий период характеризует, в частности, место тиаприда среди других антипсихотиков. В этой связи нельзя не отметить, что и вся химическая группа, к которой он принадлежит (замещенные бензамиды), включает как препараты традиционного ряда, например сульпирид, так и атипичный (в современном понимании этого термина) антипсихотик амисульпирид.

С самого начала внедрения в психиатрическую практику констатировалось известное своеобразие действия замещенных бензамидов [6, 9]. Оно заключалось в отсутствии значительно выраженных затормаживающих и каталептогенных свойств, известной адресованности не только к продуктивной психопатологической симптоматике, но и гипотимическим проявлениям, меньшей выраженности побочных эффектов, в частности, неврологических. Объяснением последнему служили большее влияние на лимбические, а не нигростриарные структуры мозга, а также определенная избирательность воздействия на D2 дофаминергические рецепторы [18]. Наряду с этим, замещенные бензамиды характеризовались слабым аффинитетом к рецепторам ацетилхолина, норадреналина, серотонина, гистамина и ГАМК.

Значительное место в описаниях и инструкциях к тиаприду занимают показания, связанные со спецификой психопатологии у пожилых. Двигательное беспокойство, тревога и ажитация, повышенная

раздражительность, нарушения сна, протекающие на фоне соматической ослабленности, не позволяющей прибегать к использованию большинства традиционных нейролептиков, составляют основной круг подобных показаний [7, 8, 16, 20, 22].

Из изложенного прежде всего очевидно, что основной спектр психотропного действия препарата составляет, по имеющимся данным, умеренный седативный эффект. Однако следует также отметить, что возможности собственно антипсихотического применения тиаприда все еще мало изучены. Имеющиеся же на этот счет первые данные открывают дополнительные перспективы использования препарата. Так, в литературе содержатся сообщения об эффективном адьювантном применении тиаприда при стойких слуховых галлюцинациях у больных шизофренией [12, 17]. Причем углубление терапевтического эффекта было достигнуто после присоединения тиаприда к уже проводившемуся лечению галоперидолом или атипичными антипсихотиками. Немаловажно при этом, что подобное комбинирование не привело к появлению экстрапирамидной симптоматики.

В последнем плане следует отметить, что отмечается и антидискинетическое действие препарата, которое адресуется к побочному действию (поздней дискинезии) антипсихотиков с выраженными дофаминблокирующими свойствами, а также и к самостоятельным формам патологии, особенно характерным для второй половины жизни – спонтанным дискинезиям и хорее Гентингтона [13]. Очевидно, что и риск возникновения дискинетических побочных эффектов при использовании тиаприда в качестве антипсихотического средства оказывается существенно сниженным.

Основные психопатологические состояния позднего возраста, являющиеся показанием к лечению тиапридом

Наличие указанного выше умеренного седативного эффекта делает выбор тиаприда рациональным при различных состояниях двигательного беспокойства у пожилых, в том числе – при явлениях острой психической спутанности. В этой связи следует отметить, что в отечественной геронтопсихиатрической литературе этим термином обозначается состояние, которое за рубежом чаще называется «делирием у пожилых». Впрочем, понятие «острой спутанности» (“acute confusion”) также встречается в англоязычных публикациях и представляется более корректным, поскольку симптоматика состояния в сравнении с развернутым делирием у лиц молодого возраста носит более редуцированный характер и в плане умеренности выраженности двигательного беспокойства, и в аспекте необязательности и фрагментарности галлюцинаторных проявлений.

Значимость данного расстройства определяется прежде всего возникновением в связи с ним целого

ряда медико-социальных проблем, а именно: трудностей терапевтической коррекции в домашних условиях и частой необходимостью институционализации, проблем с организацией надлежащего ухода вследствие психического состояния, нарушений привычного контакта с близкими, дополнительной психологической и социально-бытовой нагрузкой на них.

Хотя распространенность состояний острой спутанности в целом по пожилому населению относительно невелика и составляет от 0,4 до 2%, значительно более высокие показатели выявляются при оценке частоты подобных состояний у пожилых, госпитализированных в общесоматические медицинские учреждения [14, 21]. Так, по данным тех же авторов, в целом за время госпитализации состояние острой спутанности переносят до 56% пожилых больных соматического профиля, причем еще чаще это происходит в отделениях интенсивной терапии – до 87%. И даже на момент поступления в общесоматические стационары (т.е. тогда, когда активные лекарственные или связанные с терапевтическими манипуляциями, способными спровоцировать спутанность, мероприятия еще не осуществлялись) этот показатель находится в диапазоне от 11 до 42% [19].

Обычно картина психоза включает в себя признаки нарушения сознания в виде затруднения контакта с пациентом (ответы, не соответствующие содержанию вопроса, либо просто отсутствие ответа на вопрос), дезориентировку во времени, месте, окружающих лицах, а иногда – и в собственной личности, последующую амнезию разной глубины. На этом фоне иногда возникают галлюцинаторные проявления, обычно отличающиеся фрагментарностью, либо вовсе отсутствующие. В целом состояние характеризуется транзиторностью, но может присутствовать склонность к его рецидивированию и даже стойкому (персистирующему) течению, в особенности свидетельствующему об ухудшающемся соматическом состоянии. Обострения данного психоза характерны для ночного времени.

В настоящее время актуальным остается вопрос о разработке стратегий терапии состояний острой психической спутанности. Общепринятой в этой связи является необходимость коррекции соматических нарушений и в целом устранение соответствующих провоцирующих воздействий. Кроме того, при уже имеющихся когнитивных нарушениях, особенно достигающих уровня деменции, важное место отводится системе так называемых немедикаментозных интервенций, касающихся повседневного стиля обращения персонала или ухаживающих лиц с пациентами, а также корректной организации среды пребывания последних.

Основным же предметом дискуссий остается вопрос о выборе оптимальных вариантов применения психотропных средств для купирования психо-

тических проявлений рассматриваемого состояния в тех случаях, когда перечисленные меры оказываются недостаточными для предотвращения или устранения явлений двигательного беспокойства у больных со спутанностью. В этой связи в обобщающих работах мета-аналитического характера показано, что применение широко внедряемых в настоящее время атипичных антипсихотиков, в целом, не имеет значительных преимуществ перед малыми дозами эталонного традиционного нейролептика галоперидола как по результативности лечения, так и в плане профилактики нежелательного действия [10, 11]. Вместе с тем, очевидно, что при проведении психофармакотерапии пожилых больных с церебрально-органическими изменениями лечение галоперидолом может сопровождаться риском увеличения частоты побочных эффектов, необходимостью использования антипаркинсонических корректоров холинолитического действия, например тригексифенидила и поэтому быть нецелесообразным.

С учетом изложенного сохраняет первостепенное значение поиск путей оптимизации психотропной терапии состояний острой психической спутанности. Между тем, он по-прежнему ведется главным образом в сфере использования атипичных антипсихотиков, хотя уже давно в арсенале традиционных нейролептиков выделялись препараты с отчетливыми седативными и/или анксиолитическими свойствами, одновременно обладающие благоприятным профилем переносимости и безопасности. Из подобных препаратов, относительно недавно появившихся на отечественном рынке, следует выделить и тиаприд. Указанные ранее «симптомы-мишени» для его применения, несомненно, присутствуют и при состояниях острой спутанности. При этом необходимо подчеркнуть, что общий транзиторный характер течения этих состояний во многом снимает вопрос о подборе избирательной антипсихотической терапии (направленной на конкретные психопатологические симптомы, например галлюцинации). Основной задачей психофармакотерапии становится коррекция проявлений общей возбужденности и двигательного беспокойства в разных их оттенках. С этой точки зрения умеренный (мягкий) седативный эффект тиаприда, практически не сопровождающийся побочным действием, оказывается весьма кстати. В условиях комплексного проведения терапии и все иные проявления острой спутанности одновременно подвергаются редукции.

Исследование 59 больных с явлениями спутанности [1], разделенных на группы, получавшие только нейрометаболическую терапию, а также ее сочетание с галоперидолом либо тиапридом, показало, с одной стороны, имеющуюся, как правило, необходимость в проведении психофармакотерапии в подобных случаях, а с другой – меньший риск побочных явлений (паркинсоноподобной симптоматики и миорелаксации) при сохранении эффектив-

ности лечения при применении тиаприда. В дальнейшем было показано, что и уровень функционирования пациентов в процессе лечения тиапридом восстанавливается в большей степени, что во многом связано с меньшей выраженностью побочного действия препарата [2].

Основные факторы, влияющие на результаты лечения психической спутанности с использованием тиаприда у больных с церебрально-органической патологией позднего возраста, включают выраженность когнитивных нарушений, клинико-динамические характеристики текущего психопатологического состояния, особенности проведения фармакотерапии и соматические воздействия [3]. Анализ структуры указанных факторов свидетельствует о необходимости комплексного учета и биопсихосоциальных воздействий в терапевтическом процессе. При этом в плане собственно особенностей применения тиаприда важным аспектом является использование достаточных дозировок препарата, которые, как правило, при относительной компенсированности соматического состояния не должны быть меньше 100 мг в сутки.

Оптимизация терапевтических подходов в конечном итоге неизбежно затрагивает клинкопатогенетические аспекты. Поэтому углубление представлений о существенных в данном плане нейрхимических взаимосвязях и возможностях их изменений при разных вариантах лечения составляют важное направление научных изысканий. В этой связи в настоящее время значительно повысилось, в частности, внимание исследователей к мозговому нейротрофическому фактору (BDNF). Это обусловлено, с одной стороны, возможностью его определения в крови при достаточной информативности этой концентрации в церебральном аспекте с учетом хорошей проницаемости вещества для гематоэнцефалического барьера. С другой стороны, получен ряд данных, указывающих на вполне определенные тенденции в изменениях указанной концентрации при нейродегенеративных заболеваниях, а также при депрессии и в динамике ее эффективной терапии. Отсюда делается предположение о возможной патогенетической роли BDNF при нервно-психических отклонениях и оценивается возможное лечебное значение коррекции этого показателя.

Анализ динамики концентрации BDNF в процессе терапии пациентов с острой психической спутанностью явился предметом одного из исследований [4]. В нем было показано, что, в отличие от некоторых других психопатологических нарушений, прежде всего депрессии, в отношении которых имеются указания на рост концентрации BDNF в процессе терапии, при состояниях психической спутанности может наблюдаться обратная динамика. Причем это касается ситуаций, когда результаты лечения в целом характеризуются положительными сдвигами (по крайней мере, на уровне незначительных изменений

по шкале CGI). Одновременно установлено снижение уровня концентрации С-реактивного белка, которое представляется вполне закономерным в контексте возможной роли воспалительных процессов в возникновении спутанности. Причем сама структура рассматриваемых состояний наиболее близка к тем вариантам психопатологии, в основе которых могут лежать подобные процессы. Последние же находятся в сложной взаимосвязи с компонентами окислительного стресса и нейротрофинами.

Результаты данной работы показали также известное соответствие динамики концентрации BDNF в процессе терапии тиапридом картине аналогичных изменений при лечении достаточно широко используемым атипичным антипсихотиком кветиапином. Тем самым авторами аргументирован еще один аспект целесообразности применения тиаприда, поскольку в настоящее время именно атипичные антипсихотики рассматриваются как наиболее современные препараты.

Клинические перспективы расширения применения тиаприда в геронтопсихиатрической практике

Возможности результативного использования тиаприда целесообразно рассматривать и в связи с рядом иных психопатологических состояний, часто встречающихся у больных позднего возраста. К ним, прежде всего, следует отнести проявления депрессивного расстройства. В этой связи препарат может быть в особенности показан (в комплексе с антидепрессивными медикаментозными средствами) при депрессивных состояниях, протекающих с ипохондрическими и соматоформными проявлениями. Подобное сочетание часто обнаруживается при поздневозрастных депрессиях, что во многом объясняется фактором «накопления» с течением жизни соматических недугов, которые в условиях гипотимных психопатологических нарушений получают субъективное отражение в переживаниях пациентов даже при формальной компенсированности с позиций специалистов по внутренним болезням. Между тем, как было отмечено выше, тиаприд принадлежит к группе замещенных бензамидов, еще первые представители которых (в частности сульпирид) обнаружили «тропность» к указанным проявлениям. При этом, вероятно, с учетом преобладающего седативного действия тиаприда он может быть показан при тревожной окрашенности депрессии, которая, безусловно, характерна для этой аффективной патологии у пожилых пациентов. Более того, исходя из имеющихся данных [5], обоснованно предполагать

и эффективность, в сочетании с безопасностью, тиаприда в целом при тревожных расстройствах в позднем возрасте.

Исходя из указанных ранее сведений о результативном дополнении рассматриваемым препаратом лечения галлюцинаторных нарушений при шизофрении, можно предполагать, что определенное место он мог бы найти и в терапии разных вариантов психотической симптоматики у пожилых пациентов. В этой связи известно, что подобные нарушения во многом находятся во взаимосвязи с общим тревожным фоном аффекта и, следовательно, коррекция последнего способна привести, по крайней мере, к дезактуализации продуктивной психопатологической симптоматики, что, как правило, и составляет результат лечения подобных нарушений у пожилых.

Наконец, отдельно стоит вопрос об использовании тиаприда в практике лечения аддиктивной патологии у пожилых, в частности – алкогольной зависимости. С одной стороны, специфика позднего возраста диктует акцент общеоздоровительных и психосоциальных воздействий при соответствующей патологии у пожилых, поскольку некоторые меры более активной терапии данного недуга могут быть трудно осуществимы или противопоказаны по соматическому состоянию. Вместе с тем, нельзя не отметить, что тиаприд изначально рекомендовался и для использования в наркологии [15, 23]. В частности, он используется для коррекции повышенной нервной возбудимости, тревожности и раздражительности, которые могут повлечь очередной алкогольный эксцесс, а также для снижения собственно тяги к алкоголю. Очевидно, что эти качества препарата могут быть использованы и при решении проблемы алкогольной зависимости в пожилом возрасте.

Заключение

Таким образом, на настоящем этапе обоснованность и целесообразность использования тиаприда в процессе лечения пожилых пациентов с психической патологией получила достаточное подтверждение. Установлена возможность эффективного применения препарата при явлениях двигательного беспокойства пациентов, в частности в структуре психической спутанности, осложняющей, в частности, течение деменции и затрудняющей тем самым уход и врачебное ведение подобных больных. Имеются также определенные перспективы расширения использования препарата в практике лечения пожилых пациентов, вытекающие из спектра его психотропной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Круглов Л.С., Беленцова Т.М., Беленцова В.С. Применение препарата тиаприд при состояниях острой психической спутанности в позднем возрасте // Российский психиатрический журнал. 2012. № 4. С. 53–57.
2. Круглов Л.С., Беленцова Т.М., Беленцова В.С., Горбачев И.В. Динамика уровня функционирования в процессе терапии тиапридом явлений психической спутанности при церебрально-органической патологии в позднем возрасте // Российский психиатрический

- журнал. 2014. С. 80–84.
3. Круглов Л.С., Беленцова В.С., Горбачев И.В. Клинические и биопсихосоциальные аспекты терапии тиапридом психической спутанности при церебрально-органической патологии позднего возраста // Российский психиатрический журнал. 2016. № 2. С. 70–76.
 4. Круглов Л.С., Кумов М.С., Молодцова Н.Ю., Голощапова И.А. Динамика концентрации мозгового нейротрофического фактора в процессе терапии тиапридом психической спутанности // Врач. 2017. № 6. С. 35–38.
 5. Сальмина-Хвостова О.И., Зяблицев Д.В. Тиаприд в лечении генерализованного тревожного расстройства, коморбидного с алкоголизмом // Российский психиатрический журнал. 2014. №4. С. 53–57.
 6. Точилев В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные замещенных бензамидов // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. № 3. С. 137–145.
 7. Шмуклер А.Б. Обзор применения тиаприда в современных условиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 1. С. 105–106.
 8. Allain H., Dautzenberg P.H., Maurer K. et al. Double-blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment // Psychopharmacology. 2000. Vol. 148, N 4. P. 361–366.
 9. Borenstein P., Champion C., Sujo Ph. et al. Un psychotrope original: le sulphiride // Sem. Hop. Paris. 1969. Vol. 25. P. 301–313.
 10. Bourne R.S., Tahir T.A., Borthwick M. et al. Drug treatment of delirium: past, present and future // J. Psychosom. Res. 2008. Vol. 65, N 3. P. 273–282.
 11. Campbell N., Boustani M.A., Ayub A. et al. Pharmacological management in delirium in hospitalized adults – a systematic evidence review // J. Cen. Intern. Med. 2009. Vol. 24, N 7. P. 848–853.
 12. Chaudhury S. Hallucinations: clinical aspects and management // Ind. Psychiatry. 2010. Vol.19. P. 5–12.
 13. Dose M., Lange H.W. The benzamide tiapride: treatment of extrapyramidal motor and other clinical syndromes // Pharmacopsychiatry. 2000. Vol. 33. P. 19–27.
 14. Fong T.G. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment // T.G.Fong, S.R.Tulebaev, S.K.Inouye // Nat. Rev. Neurol.-2009.-Vol.5, N4.P.210-220.
 15. Franz M., Dlabal H., Kunz S. et al. Treatment of alcohol withdrawal: tiapride and carbamazepine versus clomethiazole. A pilot study // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2001. Vol. 251. P. 185–192.
 16. Heun R., Rusler M., Allain H. Tiapride in gerontopsychiatry // Eur. Psychiatry. 2001. Vol.16, Suppl.1. P. 3–4.
 17. Karia S., Shah N., De Sousa A., Sonavane S. Tiapride for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia // Indian J. Psychol. Med. 2013. Vol. 35, N 4. P. 397–399.
 18. Majori M.C., Bravin S., Bitetto A. et al. A risk-benefit assessment of sulpiride treatment of schizophrenia // Drug. Saf. 1996. Vol. 14. P. 288–298.
 19. Miller M.O. Evaluation and management of delirium in hospitalized older patients // Am. Fam. Physician. 2008. Vol. 78, N 11. P. 1265–1270.
 20. Robert P.H., Allain H. Clinical management of agitation in the elderly with tiapride // Eur. Psychiatry. 2001. Vol. 16, Suppl.1. P. 42–47.
 21. Saxena S. Delirium in the elderly: a clinical review / S.Saxena, D.Lawley // Postgrad. Med. J. 2009.-Vol.85.-P.405-413.
 22. Scatton B., Cohen C., Perrault G. et al. The preclinical pharmacologic profile of tiapride // Eur. Psychiatry. 2001. Vol. 16. P. 29–34.
 23. Shaw G.K., Waller S., Majumdar S.K. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics // Br. J. Psychiatry. 1994. Vol. 165, N 4. P. 515–523.

ТИАПРИД: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ГЕРОНТОПСИХИАТРИИ

Л.С. Круглов

Тиаприд уже давно используется за рубежом и в последние годы находит все большее применение в нашей стране. По своим фармакологическим свойствам он занимает особое положение среди психотропных средств, относясь к антипсихотикам – замещенным бензамидам. Последние отличаются известной поливалентностью своего действия и значительной безопасностью применения. Имеющиеся к настоящему времени публикации иллюстрируют возможность применения препарата при широко распространенных в позднем возрасте явлениях двигательного беспокойства и ажитации, в том числе – с

явлениями психической спутанности. Получены также известные указания на возможность дополнения им терапии галлюциногенных нарушений. Имеются отчетливые перспективы расширения сферы показаний к применению тиаприда при тревожных расстройствах, депрессии позднего возраста с соматоформными проявлениями, а также при психопатологических явлениях, наблюдаемых при алкогольной зависимости.

Ключевые слова: тиаприд, геронтология, тревожные расстройства, депрессия.

TIAPRIDE: OVERVIEW AND PERSPECTIVES OF USE IN GERONTOPSYCHIATRY

L.S. Kruglov

Tiapride has a history of being used abroad, and since recently it finds application in this country. Because of its pharmacological characteristics, it occupies a special place among psychotropic medications. It belongs to antipsychotics and is a derivative of benzamide. The latter are known for variety of effects and noticeable safety. Research illustrates the potential of this medication in age-related motor unrest and agitation, also in

combination with mental confusion. There is some evidence of using tiapride as an addition to regular treatment of hallucinations. Besides, there are perspectives in using this medication in anxiety disorders, old-age depression with somatoform features and also in psychopathological phenomena in alcohol addiction.

Key words: tiapride, gerontology, anxiety disorders, depression

Круглов Лев Саввич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: levsavkrug@gmail.com