

Для корреспонденции

Салмина-Хвостова Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России
Адрес: 654005, Кемеровская обл., г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5
Телефон: (3843) 45-48-73
E-mail: Olga997006@rambler.ru

О.И. Салмина-Хвостова, Д.В. Зяблицев

Тиаприд в лечении генерализованного тревожного расстройства, коморбидного с алкоголизмом

Thiapride in the treatment
of generalized anxiety
disorder comorbid
with alcoholism

O.I. Salmina-Khvostova,
D.V. Zyablitsev

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России
Novokuznetsk State Institute of Continuing Medical Education

Изучена эффективность тиаприда в терапии генерализованного тревожного расстройства (ГТР), коморбидного с зависимостью от алкоголя (F10.2). В основную группу вошли 32 пациента с ГТР, коморбидным с зависимостью от алкоголя, которые получали лечение тиапридом в дозе 400–800 мг/сут на протяжении 2 нед. Группу сравнения составили 30 больных с ГТР, коморбидным с зависимостью от алкоголя, получавших терапию алпразолом в суточной дозе 1–3 мг/сут. Выявили, что тиаприд сопоставим по эффективности с алпразолом в отношении редукции ГТР. В работе использовался опросник ГТР-7 (GAD-7). Статистическая обработка проводилась с помощью пакета Биостат 4.03, различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Сравнение качественных признаков в несвязанных группах выполнено с помощью z-критерия. Оценивались результаты терапии спустя 14 дней от начала применения препаратов. В исследуемых группах по опроснику ГТР-7 не выявлено статистически значимых отличий в эффективности препаратов ($p > 0,05$). В группе пациентов, получавших алпразолом в дозе 1–3 мг/сут, снижение баллов по шкале ГТР-7 наблюдалось в 38,1% случаев. В группе пациентов, принимавших тиаприд в дозе 400–800 мг, снижение баллов по используемой шкале составило 37,8%.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство, зависимость от алкоголя, лечение, тиаприд

Investigation was carried out of the efficacy of Thiapride in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD) comorbid with alcohol dependence (F10.2). The main group comprised 32 patients with GAD comorbid with alcohol dependence who received Thiapride therapy at a dose of 400–800mg/day for two weeks. The comparison group consisted of 30 patients with GAD comorbid with alcohol dependence who received alprazolam therapy at a daily dose of 1–3 mg. It was found that Thiapride compared favourably in effectiveness with alprazolam in terms of its reduction of generalized anxiety disorder. The study involved the use of GAD-7 questionnaire. Statistical data processing was conducted using Biostat

4.03 package, differences were considered significant at significance value of $p < 0.05$. Comparison of qualitative signs in unrelated groups was done with use of z-criterion. Results of therapy were assessed within 14 days after starting the medicines. No statistically significant differences were observed in the efficacy of medications ($p > 0.05$) in the investigated groups as measured by the GAD-7. In the patient group that received alprazolam at a dose of 1–3 mg/day there was a reduction in GAD-7 score in 38.1% of cases. In the group of patients receiving Thiapride at a dose of 400–800mg per day a reduction in GAD-7 score occurred in 37.8%.

Key words: *generalized anxiety disorder, alcohol dependence, treatment, Thiapride*

По данным зарубежных авторов, распространенность генерализованного тревожного расстройства (ГТР – F41.1) в течение жизни варьирует от 0,1 до 8,5% и в среднем составляет около 5% случаев среди взрослого населения. Распространенность ГТР в течение 12 мес определена в диапазоне от 1,5 до 3% [8, 9, 11]. Довольно широкий разброс показателей зависит от методов исследований, диагностических критериев, а также оценки ГТР в качестве изолированного или коморбидного психического расстройства. Следует отметить, что среди других тревожных расстройств ГТР составляет существенную долю – от 12 до 25% [1, 12].

Чаще всего с различными тревожными расстройствами либо с тревожно-депрессивными реакциями сочетается злоупотребление алкоголем. Оно является третьей ведущей причиной заболеваемости и смертности в молодом возрасте, уступая табакокурению и гипертонии. Сейчас в России на каждого человека, включая младенцев, приходится 18 л чистого алкоголя ежегодно. Это более чем в 2 раза превышает уровень, который Всемирная организация здравоохранения определила как крайне опасный для жизни человека [13].

По данным H.J. Witthen и соавт. (1994), в 38% случаев ГТР сочетается с алкогольными проблемами. Нередко злоупотребление алкоголем провоцирует первый приступ так называемого панического расстройства, возникая после многодневной алкогольной интоксикации [3]. Распространенность расстройств аффективного спектра (в течение жизни) составляет: аффективные расстройства – 20,8%, в том числе большое депрессивное расстройство – 16,6%; дистимия – 2,5%; биполярное I, II – 3,9%; тревожные расстройства – 28,8%, в том числе паническое расстройство – 4,7%, ГТР – 5,7%; посттравматическое стрессовое расстройство – 6,8%; соматоформные расстройства – 12,9% [12].

Фундаментальным признаком ГТР является коморбидность, оно очень часто (в 90% случаев) сочетается с такими психическими заболеваниями, как

депрессивные состояния, злоупотребление средствами бензодиазепинового ряда, в 37,6% случаев с алкоголизмом.

На основе критериев DSM-IV разработан и валидизирован опросник ГТР-7 [6, 7], который представляет шкалу самоотчета, включающую 7 вопросов. Пациенту предлагают оценить выраженность следующих проявлений в течение последних 2 нед: переживание тревоги, нервозности или ощущение на грани срыва; отсутствие возможности прекратить или контролировать тревогу; сильное беспокойство по различным поводам; трудность расслабления; неусидчивость; раздражительность и несдержанность; тревожные предчувствия пугающих событий.

Каждый симптом оценивают по выраженности от 0 до 3 баллов. Исследования показали высокую эффективность методики для скрининга ГТР с чувствительностью 89% и специфичностью 82%. Средняя выраженность у больных ГТР составила 14,4 балла.

Ведущее место в терапии ГТР принадлежит психотерапии. С этой целью используются анксиолитики, включая бензодиазепиновые производные [5], однако их длительному применению препятствует риск развития лекарственной зависимости.

Хотя в настоящее время ни один нейролептик не утвержден в качестве препарата, рекомендуемого для лечения ГТР, клинические исследования указывают на их эффективность (и прежде всего на положительный эффект атипичных антипсихотиков – кветиапина, zipрасидона, оланзапина) при резистентных к терапии тревожных расстройствах. Некоторые авторы [6] сообщают, что современные антипсихотики могут использоваться в качестве препаратов, повышающих эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Как альтернатива уже известным транквилизаторам из числа антидепрессантов для применения при ГТР утверждены FDA препараты двойного действия – венлафаксин и дулоксетин [10], а из числа СИОЗ – пароксетин.

Для ГТР характерны соматические и психические симптомы. К соматическим симптомам относят учащенное сердцебиение, повышенную потливость, чувство нехватки воздуха, боли в груди, тошноту, понос, боли в животе, сухость во рту, головокружение, предобморочное состояние, тремор, мышечные подергивания, вздрагивания, напряжение и боль в мышцах.

Среди психических симптомов отмечают беспокойство по мелочам, раздражительность, ощущение взвинченности или пребывания на грани срыва, невозможность сконцентрироваться, ухудшение памяти, трудности засыпания и нарушения ночного сна, быстрая утомляемость, страхи, неоправданное или преувеличенное опасение за семью, здоровье, работу и т.д.

Для эффективной терапии ГТР необходим лекарственный препарат, отвечающий следующим критериям: устранение всех клинических проявлений заболевания (обладающий противотревожными, вегетостабилизирующими, седативными свойствами), действие препарата в первые дни приема с высоким профилем безопасности. Таким препаратом является тиаприд, который обладает уникальным спектром действия, резко выделяющим его из всей группы нейролептиков. При слабо выраженном собственно антипсихотическом эффекте он, как и другой хорошо всем знакомый бензамидный нейролептик сульпирид, оказывает 2-фазное действие: стимулирующее, растормаживающее в малых и средних дозах и определенное транквилизирующее – в больших дозах. Однако, в отличие от классических нейролептиков, тиаприд практически не вызывает экстрапирамидных побочных расстройств [2].

Благодаря необычному профилю фармакологического действия и преимущественному влиянию на дофаминергические мезолимбические структуры тиаприд в клинике оказался эффективным при широком круге показаний, в том числе у больных алкоголизмом для коррекции соматоневрологических, вегетативных, невротических, психопатоподобных, эмоциональных расстройств и при купировании абстинентного синдрома; при опиоидном абстинентном синдроме для купирования генерализованного болевого компонента, психопатоподобных и аффективных нарушений.

Тиаприд устраняет вегетативные нарушения быстро и эффективно, а также повышает веру больного в лечение.

ОАО «Органика» (Новокузнецк) производит нейролептик тиаприд-таблетки (100 мг) с 1994 г., тиаприд-раствор для внутривенного и внутримышечного введения (50 мг/мл) – с 2008 г. из субстанции собственного производства, что позволяет гарантировать высокое и стабильное качество.

Методика применения тиаприда зависит от заболевания и выраженности симптоматики. Сред-

ние суточные дозы при двигательных расстройствах (дискинезии, гиперкинезы и т.п.) составляют 300–600 мг, при головных болях и спазмах – 200–400 мг, при алкогольном и опиоидном абстинентных синдромах 400–800 мг. При необходимости в наркологической практике доза может быть повышена до 1200–1800 мг/сут. В начале курса лечения дозу наращивают постепенно – не более чем на 100 мг в день. В 1-ю неделю тиаприд назначают внутримышечно или внутривенно, затем переходят на прием внутрь. Суточную дозу распределяют равномерно на 3–4 приема, так как период полувыведения тиаприда из плазмы крови очень короткий. Принимают его обычно до еды, поскольку это повышает его абсорбцию.

Тиаприд можно сочетать с другими нейролептиками, транквилизаторами, антидепрессантами, болеутоляющими, снотворными, противосудорожными, антипаркинсоническими средствами, клофелином. Случаев развития побочных эффектов вследствие лекарственного взаимодействия с ними не отмечено.

Таким образом, тиаприд является атипичным малым нейролептиком с оригинальным фармакодинамическим действием, широким спектром клинических показаний и высокой переносимостью (отсутствие характерных экстрапирамидных побочных явлений). Антидискинетические, антиалгические, вегетостабилизирующие и сбалансированные психотропные (анксиолитические, активирующие, антиагрессивные и, в известной мере, антидефицитарные) свойства препарата нашли применение в повседневной психоневрологической, гериатрической и наркологической практике. Появление тиаприда, несомненно, расширяет арсенал медикаментозных средств, использующихся в пограничной психиатрии, и возможности терапевтического воздействия на полиморфную симптоматику у этого контингента больных [4].

К мишеням терапевтического воздействия относятся тревога, страхи, снижение настроения, вегетососудистые расстройства, нарушение сна.

Целью данного исследования являлось изучение эффективности тиаприда в терапии ГТР, коморбидного с зависимостью от алкоголя.

Материал и методы

Обследованы 64 пациента, мужчины в возрасте от 20 до 55 лет с установленными диагнозами «генерализованное тревожное расстройство» (F41.1) и «зависимость от алкоголя» (F10.2). Исследование проводилось на базе кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России в 2010–2013 гг. Пациенты находились на терапии алпрозоламом и тиапридом на протяжении 14 дней. 30 пациентов

получали лечение алпрозоломом, а 34 – тиапридом в суточной дозе 400–800 мг. В работе использовался опросник ГТР-7 (GAD-7). Статистическую обработку проводили с помощью пакета Биостат 4.03, различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Сравнение качественных признаков в несвязанных группах выполнено с помощью z-критерия. Оценивали результаты терапии спустя 14 дней от начала применения препаратов.

Критерием для постановки диагноза (F10.2) являлось наличие не менее 3 критериев (по МКБ-10): сильная потребность или необходимость принять алкоголь; нарушение способности контролировать прием алкоголя; физиологическое состояние отмены алкоголя; признаки роста толерантности; прогрессирующее снижение альтернативных интересов в пользу употребления алкоголя.

Результаты и обсуждения

Через 2 нед с момента начала терапии редукция тревожной симптоматики в исследуемых группах оказалась сопоставима.

По шкале ГТР-7 в группе пациентов, получавших алпрозол, снижение баллов наблюдалось в 38,1% случаев (с 13,1 до 5,2 балла). В группе пациентов, принимавших тиаприд в дозе 400–800 мг/сут, снижении баллов по используемой шкале составило 37,9% (с 14,0 до 4,9 баллов) (см. таблицу).

Средние показатели до и после терапии по опроснику ГТР-7, баллы

Препарат	До начала терапии	На фоне 14 дней терапии
Алпрозол	13,1	5,2
Тиаприд	14,0	4,9

$p > 0,05$.

Мы отметили, что в результате лечения тиапридом исчезли следующие симптомы: чувство нехватки воздуха, аритмия, боли в груди, тошнота, предобморочное состояние, тремор, напряжение и боль в мышцах. Больные более не жаловались на беспокойство по мелочам, раздражительность, взвинченность, невозможность сконцентрироваться; также исчезли необоснованные страхи за семью и здоровье; нормализовались сердцебиение и сон.

Таким образом, мы выявили, что, согласно опроснику ГТР-7, в группе пациентов, получавших алпрозол в дозе 1–3 мг/сут, снижение баллов наблюдалось с 13,1 до 5,2. В группе пациентов, принимавших тиаприд в дозе 400–800 мг/сут, отмечалось снижение баллов с 14,0 до 4,9 баллов. Статистически значимых отличий в эффективности препаратов ($p > 0,05$) не выявлено. В результате лечения тиапридом в большей степени наблюдается редукция соматических и психических симптомов у пациентов с ГТР, коморбидным с алкоголизмом.

Сведения об авторах

Салмина-Хвостова Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

E-mail: Olga997006@rambler.ru

Зяблицев Денис Владимирович – ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

E-mail: nvkz-kaf-psih@yandex.ru

Литература

1. Вельтищев Д.Ю., Марченко А.С. Генерализованное тревожное расстройство // Психич. расстройс. в общ. мед. – 2011. – № 1.
2. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.
3. Завьялова Н.Е. Салмина-Хвостова О.И. Тиаприд в лечении алкогольного делирия // Рос. психiatr. журн. – 2012. – № 5. – С. 82–87.
4. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Сулимов Г.Ю. Информационное письмо «Применение отечественных атипичных нейролептиков в психоневрологической практике». – М., 1998. – С. 23, 25.
5. Angst J., Gamma A., Baldwin D.S. et al. The generalized anxiety spectrum: prevalence, onset, course and outcome // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2009. – Vol. 259 (1). – P. 37–45.
6. Davidson J.R. First-line pharmacotherapy approaches for generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatr. – 2009. – Vol. 70 (2). – P. 25–31.
7. Davidson J.R., Zhang W., Connor K.M. A psychopharmacological treatment algorithm for generalized anxiety disorder (GAD) // J. Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 24. – P. 3.
8. Kasper S., Herman B., Nivoli G. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of

- a double-blind, placebo-controlled 8-week trial // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 24: 87–96.
9. *Kessler R.C., Brandeburg N., Lane M. et al.* Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from National Comorbidity Survey Replication // *Psychol. Med.* – 2005. – Vol. 35. – P. 1073–1082.
10. *Owen R.T.* Pregabalin: its efficacy, safety and tolerability profile in GAD // *Drugs Today.* – 2007. – Vol. 43 (9). – P. 601–610.
11. *Weisberg R.B.* Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation and course // *J. Clin. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70 (Suppl. 2). – P. 4–9.
12. *Wittchen H.U.* Generalized anxiety disorder: prevalence, burden and cost to society // *Depress Anxiety.* – 2002. – Vol. 16 (4). – P. 162–171.
13. Сайт: [mhtml:hle://F:/Президент России.mht](mailto:hle://F:/Президент России.mht)