

Shtanko V. A., Romanchuk A. P., Marish M. Y., Tesluk G. B. Сенсомоторные эффекты применения сульпирида в комплексной антигипертензивной терапии первичной артериальной гипертензии = Sensorimotor effects of the sulpiride use in the complex of antihypertensive therapy in primary arterial hypertension. Journal of Health Sciences. 2014;4(16):89-98. ISSN 1429-9623 / 2300-665X.

<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/article/view/2014%3B4%2816%29%3A89-98>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/540119>

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2014;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Radom University in Radom, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 15.11.2014. Revised 05.12.2014. Accepted: 25.12.2014.

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2:612.84/88

**СЕНСОМОТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СУЛЬПИРИДА В
КОМПЛЕКСНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
SENSORIMOTOR EFFECTS OF THE SULPIRIDE USE IN THE COMPLEX OF
ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION**

В.А. Штанько¹, А.П. Романчук², М.Ю. Мариш¹, Г.Б. Теслюк¹

¹Одесский национальный медицинский университет (Украина, Одесса)

²Южно-украинский национальный педагогический университет (Украина,
Одесса)

Shtanko V.A.¹, Romanchuk A.P.², Marish M.Y.¹, Tesluk G.B.¹

¹Odessa national medical university, Odessa, Ukraine

²Southukrainian national pedagogical university, Odessa, Ukraine

Key words: primary arterial hypertension; sulpiridum; sensorimotor function.

Abstract

Primary arterial hypertension (PAH) is one of the most widespread cardiovascular diseases. High blood pressure affects the structures of target organs, especially neurons in the brain cortex, neuro-muscular synapses and autonomic ganglia. Their damage causes various neurological disorders and dysfunction of sensory function in patients with PAH.

At the University Clinic of Odessa National Medical University (Center of Restorative and Reconstructive Medicine) were examined and treated 80 patients (men and women in equal numbers) diagnosed PAH II stage 2-3 degree.

The patients were divided into two groups, randomized by sex, age and clinical manifestations of PAH: 1st group (n=40) was prescribed the following pharmacotherapy – Bisiprolol 2.5 mg (once a day at 8 PM), Perindopril arginine 2.5 mg (once a day at 8 AM) and Indapamidum 625 mkg (once a day at 8 AM); 2nd group (n=40) in addition to the abovementioned antihypertensive medicines was prescribed Sulpiridum 30 mg (once a day at 7 PM).

All patients were tested with Computer measuring movements – 3 (CMM-3) before, 10 and 20 days after the beginning of the regular antihypertensive therapy. Then the obtained

data was mathematically analyzed and the conclusion about the state of sensorimotor structures at the central, peripheral and synaptic levels was made.

Each patient had one or more of the next complaints: insomnia, depression, tearfulness, mood lability, anxiety and muscle fatigue during moderate physical activity. These disturbances were more expressed in the patients of the 2nd group.

At the end of the period of clinical observation the state of patients much more improved, especially in the 2nd group. This may be due to the normalization of dopaminergic transmission caused by Sulpiridum. Furthermore, the anxiolytic effect of this neuroleptic allowed to achieve normal levels of blood pressure in 75% patients in the 2nd group, while in the 1st group it was gained only in 60% of patients.

PAH causes the dysregulation of central, peripheral and synaptic structures of sensorimotor function: the first of them are accelerated, the second - balanced, and the third – slower. This explains the clinical manifestations of PAH – anxiety, emotional lability and slowness of movements.

High speed of neuromuscular transmission, combined with the normal synaptic function, makes it possible to classify patients with PAH as “overtired type”. Clinically it manifests as exercise intolerance, which was not caused by cardiovascular and musculoskeletal problems.

Dynamics of CMM-3 parameters in the process of clinical observation demonstrates that addition of Sulpiridum to the complex pharmacotherapy of PAH eliminates the psychopathological symptoms, improves synaptic and slower neuromuscular transmission. Low doses of Sulpiridum (30 mg) allow to improve the clinical state of patients and do not cause serious side effects.

Thus, prescription of the studied neuroleptic in the complex antihypertensive treatment of persons with anxiety and depression helps achieve normal level of blood pressure, normalize nervous activity and the sensorimotor function.

Введение. Первичная артериальная гипертензия (ПАГ) занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний [4, 10, 12]. Объектом повышенного артериального давления (АД) являются различные органы-мишени, кровообращение в которых страдает при влиянии ответных механизмов, определяющих компенсаторные реакции тонуса сосудов. К таким органам-мишеням относится также мышечная ткань, кровоснабжение которой существенно страдает в данных условиях [3]. Клинически это может выражаться наличием у пациента жалоб на повышенную утомляемость во время физической нагрузки, невозможность полноценно расслабиться во время отдыха, а также ознобopodobным гиперкинезом при пробуждении [5]. Указанные патологические явления проходят после достижения нормального уровня АД [3].

Не менее важным в патогенезе ПАГ представляется нарушение центральных механизмов регуляции двигательного акта, реализация которых возможна только при

согласованном взаимодействии корковых и подкорковых структур головного мозга, к которым относится также лимбическая система, определяющая состояние гормонально-вегетативного звена регуляции движений [1, 2].

Добавление к комплексной антигипертензивной фармакотерапии сульпирида (Эглонил) в низких дозах у пациентов с проявлениями тревоги и депрессии, позволяет уменьшить их выраженность за счет модулирования центральной дофаминергической передачи и, обусловленного ей, растормаживающего действия [11]. При этом указанный препарат реализует свои эффекты предположительно за счет блокады D2-рецепторов гипофиза без значительного влияния на периферические норадренергические, ацетилхолиновые, гистаминовые и ГАМК-рецепторы. В данной статье сделана попытка проанализировать влияние сульпирида на регуляцию двигательного акта на центральном, синаптическом и нервно-мышечном уровнях.

Цель. Выявить динамику состояния сенсомоторной функции у пациентов с ПАГ в сочетании с проявлениями тревоги и депрессии под влиянием комбинированной антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с нейролептиком сульпиридом.

Материалы и методы. На кафедре внутренней медицины №2 Одесского национального медицинского университета в амбулаторном режиме обследовались, лечились и находились под клиническим наблюдением 80 пациентов (мужчины и женщины в равном количестве) с диагнозом ПАГ II стадии 2-3 степени.

Пациенты были разделены на 2 группы и рандомизированы по половозрастному составу, а также клиническим проявлениям ПАГ:

1) 1-ая группа (n=40) в динамике лечения получала фармакотерапию, представленную Бисопрололом 2,5 мг (один раз в сутки в 20⁰⁰ часов), Периндоприла аргинином 2,5 мг (один раз в сутки в 8⁰⁰ часов) и Индапамидом 625 мкг (один раз в сутки в 8⁰⁰ часов).

2) 2-ая группа (n=40) дополнительно к указанным выше антигипертензивным препаратам после консультации узких специалистов получала Сульпирид 30 мг (один раз в сутки в 19⁰⁰ часов).

После получения информированного согласия всем пациентам проводилось исследование на приборе Компьютерный измеритель движений – 3 (рекомендован МЗ РФ к применению в медицинской практике, прот.№4 от 11.09.02) по стандартной методике [6-8].

Тестирование проводилось до, через 10 и 20 дней от момента начала комбинированной антигипертензивной фармакотерапии. Для упрощения

математического анализа отобраны 3 показателя из 22 регистрируемых, которые определялись для правой и левой рук отдельно: переключение центральных установок (ПЦУ), длительность цикла движения (ДЦД), время реакции на свет (ВРС). Указанные величины характеризуют двигательный акт на центральном, синаптическом и нервно-мышечном уровнях, соответственно.

Критерии исключения из исследования: возраст моложе 18 лет, вторичный генез артериальной гипертензии, острая коронарная и церебральная патология, мозговой инсульт в анамнезе с явлениями нарушения когнитивных и двигательных функций, деменция, психические заболевания, онкологическая патология, острые инфекционные заболевания.

Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики. Все значения в работе приведены в виде средней величины (M) и среднего отклонения ($\pm SD$). Программный анализ полученных данных осуществлялся в автоматическом режиме при помощи пакетов программ Excel 2010 и Statistica 10.0. Отличия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст исследуемых 1-ой группы составил $42,4 \pm 1,7$ лет, 2-ой – $48,3 \pm 0,6$ лет. Структура основных неврологических жалоб пациентов обеих групп сравнения до начала лечения представлена на рис. 1.

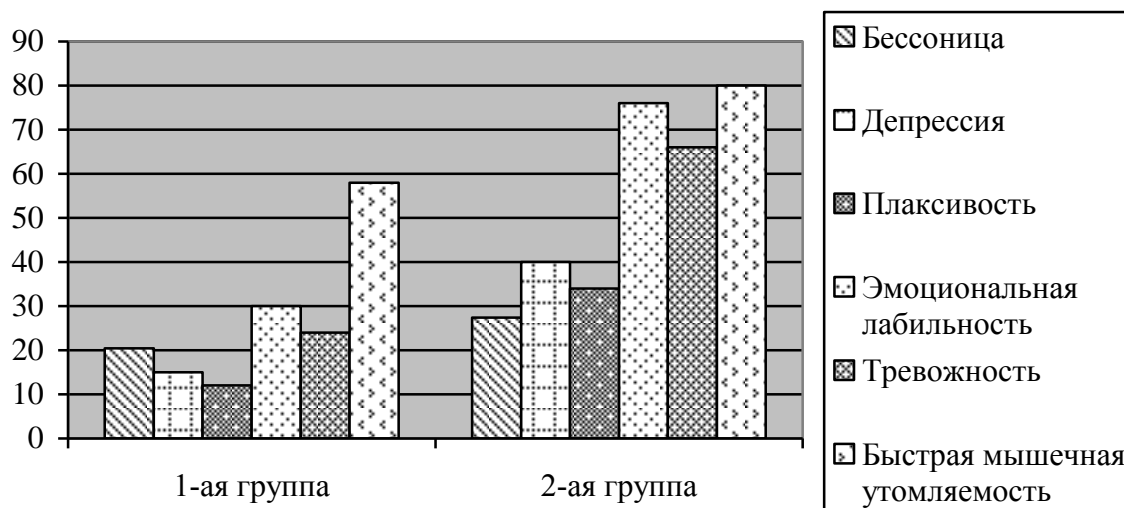


Рис. 1. Структура основных неврологических жалоб пациентов обеих групп сравнения до начала лечения

Как видно из приведенных данных, во 2-ой группе преобладающими жалобами в убывающем порядке были: быстрая мышечная утомляемость, эмоциональная лабильность и тревожность. При этом их выраженность была значительно сильнее, чем

у пациентов 1-ой группы, в связи с чем они были направлены на консультацию к узким специалистам и по согласованию с ними начали принимать Сульпирид.

Важно отметить, что практически у всех пациентов обеих групп сравнения имелись одновременно 3 и более психоэмоциональных расстройств. Особенно обращала на себя внимание жалоба на повышенную мышечную слабость при выполнении привычных физических нагрузок, поскольку по результатам комплексного медицинского обследования она не имела органической основы.

В конце курса лечения распределение основных неврологических жалоб имеет следующий вид (рис. 2). Важным является тот факт, что достичь нормального уровня АД удалось у 60% пациентов 1-ой группы и 75% пациентов 2-ой группы, что свидетельствует о том, что добавление к антигипертензивной фармакотерапии Сульпирида повышает ее эффективность, особенно при наличии признаков нарушения тревожно-депрессивных расстройств.

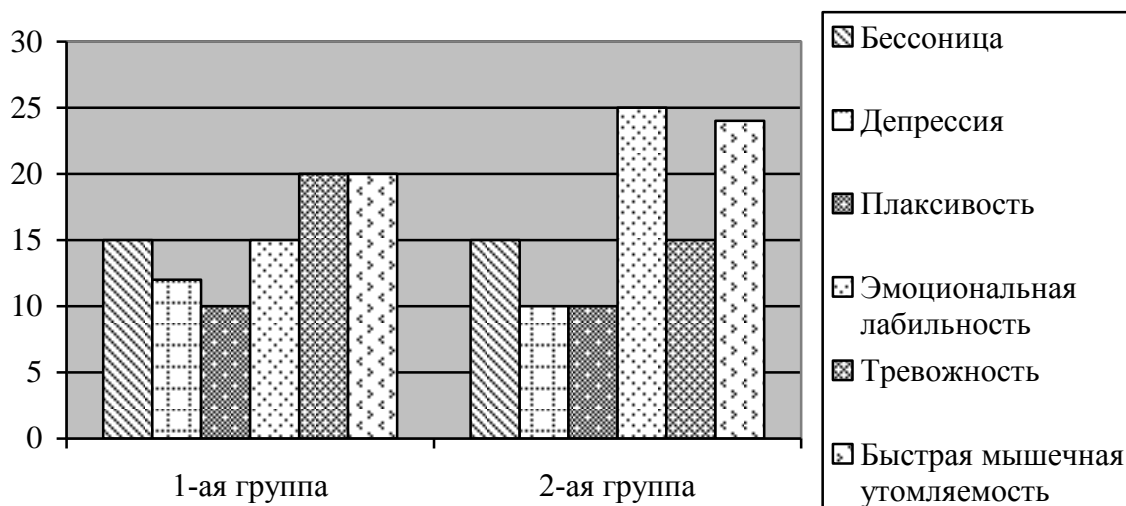


Рис. 2. Структура основных неврологических жалоб пациентов обеих групп сравнения в конце периода клинического наблюдения

Анализируя распределение перечисленных жалоб, можно отметить, что во 2-ой группе сравнения в процессе лечения достигнут значительный регресс неврологической симптоматики, что можно объяснить фармакодинамическими свойствами Сульпирида. Важным является тот факт, что мышечная слабость, присутствующая у 58% и 80% пациентов 1-ой и 2-ой групп сравнения, в конце периода клинического наблюдения отмечалась только у 20% и 24% лиц, соответственно.

Динамика исследуемых показателей, характеризующих сенсомоторную функцию у пациентов обеих групп, приведена в табл. 1.

Анализируя исходные значения показателей сенсомоторной функции следует отметить, что у всех пациентов с ПАГ по сравнению с нормой отмечается дизрегуляция центральных, синаптических и периферических механизмов управления движениями. При этом первые из них являются ускоренными, вторые – сбалансированными, а третьи – замедленными, что согласуется с клиническими проявлениями ПАГ – раздражительностью и повышенной эмоциональной возбудимостью на фоне замедления реализации движений.

Таблица 1

Динамика средних величин, характеризующих сенсомоторную функцию у пациентов обеих групп

Показатель	1-ая группа			2-ая группа		
	До начала лечения	Через 10 дней	Через 20 дней	До начала лечения	Через 10 дней	Через 20 дней
ПЦУлев, с	1,62±0,06	1,33±0,05	1,11±0,06	1,75±0,07	1,50±0,05	3,18±0,04
ПЦУпр, с	2,44±0,07	1,85±0,03	1,61±0,08	1,70±0,08	1,15±0,02	2,38±0,04
ДЦДлев, с	0,97±0,01	0,78±0,01	0,79±0,03	1,11±0,05	0,80±0,04	0,74±0,03
ДЦДпр, %	1,05±0,01	0,80±0,01	0,83±0,01	0,92±0,06	0,83±0,04	0,65±0,02
ВРСлев, с	0,16±0,01	0,18±0,01	0,22±0,01	0,22±0,02	0,25±0,01	0,26±0,01
ВРСпр, с	0,15±0,01	0,19±0,01	0,21±0,01	0,21±0,02	0,26±0,01	0,26±0,01

Примечание. Нормативные значения изучаемых показателей находятся в следующих диапазонах: ПЦУлев 1,95-5,11 с., ПЦУпр 2,74-6,31 с., ДЦДпр 0,9-1,15 с, ДЦДлев 0,8-1,11 с, ВРСлев 0,15-0,17 с, ВРСпр 0,14-0,17 с.

Анализируя исходные значения показателей сенсомоторной функции следует отметить, что у всех пациентов с ПАГ по сравнению с нормой отмечается дизрегуляция центральных, синаптических и периферических механизмов управления движениями. При этом первые из них являются ускоренными, вторые – сбалансированными, а третьи – замедленными, что согласуется с клиническими проявлениями ПАГ –

раздражительностью и повышенной эмоциональной возбудимостью на фоне замедления реализации движений.

Ускорение нервно-мышечной проводимости при нормальной скорости синаптической передачи позволяет отнести пациентов с ПАГ к так называемому «переутомленному типу», что клинически выражается сниженной толерантностью к физическим нагрузкам в отсутствие органических поражений кардиоваскулярной системы и опорно-двигательного аппарата. Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов, которые считают центральные сенсорные структуры дополнительными «органами-мишенями» ПАГ [3].

До начала лечения показатели ПЦУ левой и правой рук, характеризующие центральный уровень нейрональной передачи, снижены по сравнению с нормой, что особенно выражено у пациентов 2-ой группы сравнения. Это свидетельствует о неполадках на уровне коры головного мозга, что приводит к появлению комплекса неврологических жалоб, которые детально обсуждались выше. Использование сульпирида в курсе лечения через 10 дней регулярного приема приводит к растормаживанию центрального уровня регуляции (уменьшение времени ПЦУ с 1,75 с до 1,50 с), что сопровождается ускорением времени реализации движений на синаптическом уровне (уменьшение времени ДЦД с 1,11с до 0,8с) при существенном замедлении нервно-мышечной передачи (увеличение времени реакции на свет с 0,21с до 0,26 с).

Дальнейшее применение сульпирида приводит к выраженному замедлению регуляции движений на центральном уровне, вероятно, связанное с активизацией тормозных ГАМК-ергических рецепторов, которые, как известно, реципрокно связаны с дофаминергическими, которые ко 2-ой неделе использования препарата адаптируются к моделирующим воздействиям сульпирида. Заслуживает внимания дальнейшее ускорение синаптических механизмов регуляции, практически в 1,5-2 раза по сравнению с исходным уровнем на фоне стабилизации нервно-мышечной передачи, которая остается на предыдущем уровне. Такое снижение времени реализации движений на синаптическом уровне, на наш взгляд, связано с дальнейшим модулирующим влиянием на центральную дофаминергическую передачу в условиях незначительного воздействия на другие нейро-медиаторные системы. Примеры кинематограмм, на которых представлена динамика ПЦУ в курсе лечения представлены на рис. 3.

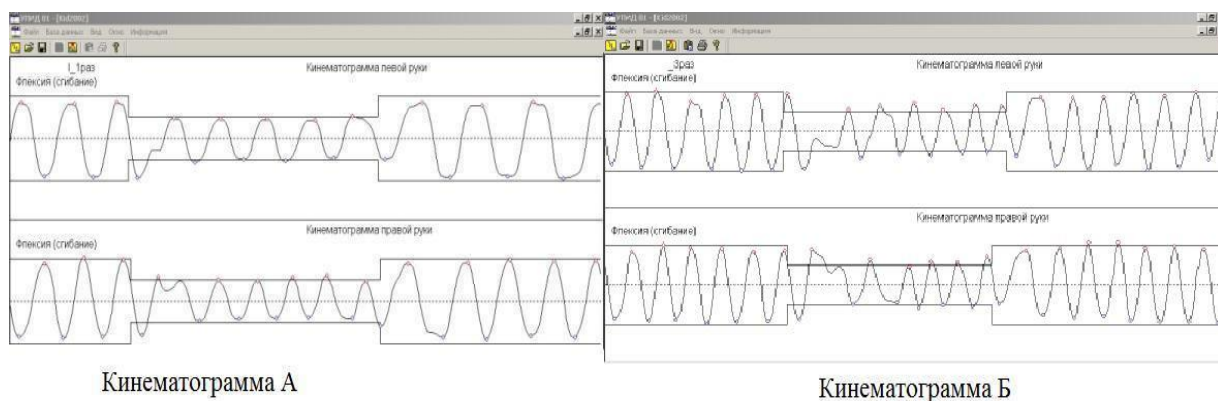


Рис. 3. А – Пример кинематограммы пациента до начала лечения с применением Сульпирида. Б – пример кинематограммы пациента в конце периода клинического наблюдения

Постепенное увеличение времени ПЦУ правой и левой рук с максимумом на 20-й день от начала лечения отражает тормозящее влияние сульпирида на центральные структуры кинестетического анализатора. Замедление нервно-мышечной передачи в сочетании с ускорением синаптической проводимости характеризует трансформацию «тормозного типа» регуляции сенсомоторики в напряженный. Большее, чем в норме, время ПЦУ правой и левой рук, как до, так и после начала фармакотерапии, свидетельствует о наличии у исследуемых противопоказаний к работам, требующим быстрого и точного двигательного ответа (например, вождению автотранспорта, занятиями групповыми видами спорта) на всех этапах лечения. В тоже время регрессирование проявлений эмоциональной лабильности и связанное с этим улучшение самочувствия больных, позволяет рекомендовать изучаемую схему фармакотерапии пациентам с ПАГ и тревожными расстройствами. При этом они должны быть переведены на работу, не требующую высокой скорости реакции. Замедление времени ПЦУ по сравнению с нормой у не леченых пациентов с ПАГ не позволяет им до момента стойкой нормализации АД заниматься деятельностью, требующей быстрого принятия решений и точного двигательного ответа (например, диспетчера, военные, профессиональные спортсмены). Вождения личного автотранспорта таким пациентам также следует избегать.

Таким образом, добавление сульпирида к комплексной фармакотерапии ПАГ у лиц с тревожно-эмоциональными расстройствами устраняет их психопатологическую симптоматику, улучшая при этом синаптическую передачу и замедляя нервно-мышечную. Это свидетельствует о повышении способности к саморегуляции.

Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов, свидетельствующих о том, что чем выше индивидуальная тревожность, тем длиннее время реализации простой сенсомоторной реакции [9].

Выводы. 1. Добавление к фармакотерапии ПАГ сульпирида (Эглонил) позволяет повысить эффективность лечения, уменьшить на 30-50% дозы антигипертензивных лекарственных средств, а также улучшить психоэмоциональное состояние пациентов.

2. Через 10 дней регулярного приема исследуемого комплекса лекарственных средств происходит ускорение центральных и синаптических механизмов реализации движений на фоне замедления нервно-мышечной проводимости.

3. Через 20 дней от начала фармакотерапии отмечается существенное замедление регуляции движений на центральном уровне, которое сопровождается ускорением синаптических и стабилизацией нервно-мышечных механизмов регуляции движений.

4. Использование КИД-3 позволяет оценить эффективность антигипертензивной фармакотерапии по влиянию на сенсомоторную функцию.

References

1. Batuev A. S. (1978) *Mozg i organizatsiya dvizheniy* [Brain and movements organisation]. Leningrad, 138 p.
2. Bernshteyn I. A. (1947) *O postroenii dvizheniy* [The structure of movements]. Moscow: Medgis, 150 p.
3. Knyaz'kova I. I. *Klinicheskie simptomy serdechnoy nedostatochnosti: fokus na bystruyu utomlyaemost'* [Clinical symptoms of heart failure: focus on fatigue]. Electronic scientific journal *MedPro*, available at: http://medpro.ru/article/klinicheskie_simptomy_serdechnoi_nedostatochnosti_fokus_na_bystruyu_utomlyaemost.
4. Kovalenko V. M., Kornac'kyj V. M. (2012). *Dynamika stanu zdorov'ja narodu Ukrainy ta regional'ni osoblyvosti (analytyko-statystychnyj posibnyk)* [The dynamics of the health status of the people of Ukraine and regional characteristics (analytical and statistical manual)]. Kiev. 211 p.
5. Kryzhanovskiy, G. N., Kurneshova L.E., Pivovarov, V.V, Noskin L.A., Karganov M.Yu. (2003) *Zdorov'e i ego polifunkcional'naja ocenka* (Health and it's multifunctional evaluation). *Integrativnaya antropologiya* [Integrative anthropology], 2: 46-51.
6. Noskin L. A., Krivosheev V. F., Kuchma V. R. (2005) *Pedagogicheskaya sanologiya* [Pedagogical sanology]. Moscow: MIOE, 224 p.
7. Pivovarov V. V. (2010) *Informatsionno-izmeritel'nye sistemy meditsinskoj diagnostiki nervnoy regulyatsii krovoobrashcheniya* [Information-measuring systems of medical diagnostics of nervous blood circulation]. St. Petersburg.

8. Pivovarov V. V. (2006) *Komp'juterizirovannyj izmeritel' dvizhenij* [Computer measuring movements]. *Medicsinskaya tekhnika* [Medical equipment], 2: 21-24.
9. Romanchuk A. P. (2007) *K voprosu tipirovanija sensomotornyh reakcij u sportstmenov* [The issue of typing of sensorimotor reactions at sportsmen]. *Vestnik sportivnoy nauki* [Bulletin of Sport Science], 2: 38-42.
10. *Unifikovanyj klinichnyj protokol pervynnoi', ekstrenoi' ta vtorynnoi' (specializovanoi') medychnoi' dopomogy: Arterial'na gipertenzija. Nakaz MOZ Ukrai'ny vid 24.05.2012 №384 (pro zatverdzhennja ta vprovadzhennja medyko – tehnologichnyh dokumentiv ta standartiv medychnoi' dopomogy pry Arterial'nij gipertenzii)*[Unified clinical protocol of primary, secondary and emergency (specialized) care: Hypertension (approving and implementing medical - technical documents and standards of medical care in hypertension)]. Ukraine.
11. Shtan'ko V.A (2000). *Jeglonil kak jeffektivnoe sredstvo kombinirovannoj farmakodinamicheskoj terapii gipertonicheskoj bolezni v processe nepresyvnoj trudovoj dejatel'nosti* [Eglonil as an effective medicine in combined pharmacotherapy of hypertension in working people]. *III Resp. nauch.-prakt. konf.* (III Republic scientific-practical conference), November 16-17, 2000, Kharkov, pp. 255-257.
12. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice* (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Europ Heart J.*, 2012. Vol.33: 1105-1187.