



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34803 (13) U
(51) МПК
A61K 31/195 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ СИНДРОМУ ЕНДОТОКСИКОЗУ ПРИ ПСИХОТИЧНИХ СТАНАХ

1

2

(21) u200803126

(22) 12.03.2008

(24) 26.08.2008

(46) 26.08.2008, Бюл.№ 16, 2008 р.

(72) КУТЬКО ІГОР ІВАНОВИЧ, UA, ФРОЛОВ ВА-
ЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA, РАЧКАУСКАС ГЕН-
НАДІЙ СТАСИСОВИЧ, UA, АНДРОСОВ ЄВГЕН
ДМИТРОВИЧ, UA(73) КУТЬКО ІГОР ІВАНОВИЧ, UA, ФРОЛОВ ВА-
ЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA, РАЧКАУСКАС ГЕН-
НАДІЙ СТАСИСОВИЧ, UA, АНДРОСОВ ЄВГЕН
ДМИТРОВИЧ, UA

(57) 1. Спосіб корекції синдрому ендотоксикозу при психотичних станах, що включає введення ентеросорбентів, який **відрізняється** тим, що хворим з наявністю психотичних станів додатково вводять глутаргін.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що глутаргін вводять внутрішньовенно крапельно у вигляді 4% розчину по 25-30мл 2 рази на добу з інтервалом 10-12 годин між інфузіями протягом 5-10 діб поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до клінічної психіатрії та торкається способів корекції основних (типових) клініко-біохімічних синдромів при психічних хворобах.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з широким розповсюдженням психічних захворювань в сучасних умовах серед населення економічно розвинутих країн та необхідністю подальшого удосконалення існуючих способів лікування даної патології. Відомо, що ендотоксикоз - це найбільш типовий клініко-біохімічний синдром, який практично постійно зустрічається при психотичних станах різного генезу та обов'язково потребує корекції при проведенні комплексного лікування даної патології [дивись, наприклад, джерело: Биохимические синдромы в психиатрии и их классификация /В кн.: Полищук И.А. Биохимические синдромы в психиатрии. -Киев: Здоров'я, 1967. -С.18-30]. Тому більшість сучасних дослідників даної проблеми вважає необхідним та доцільним проведення корекції синдрому ендотоксикозу (СЕТ) при лікуванні хворих на психози в якості особливого напрямку лікування, спрямованого на ліквідацію ендогенної інтоксикації та прискорення одужання хворих з психотичними станами.

Відомий спосіб корекції СЕТ при психозах шляхом введення хворим глютамінової кислоти - дорослим по 1,0г препарату 2-3 рази на день усе-редину протягом 1-2 місяців, особливо при психо-

тичних станах різного генезу (соматогенних, інтоксикаційних, інволюційних), які перебігають з проявами депресії [Полищук И.А. Биохимические синдромы в психиатрии. -Киев: Здоров'я, 1967. -С.59-61]. Відмічається позитивний вплив даного способу корекції СЕТ на загальний стан хворих та деякі показники ендогенного токсикозу. Однак до недоліків цього способу відноситься те, що введення глютамінової кислоти в дозах, що вказані, протипоказане при наявності пропасниці, захворюваннях печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, органів кровотворення, а також при підвищеній збудженості та афективних психотичних реакціях. Тому введення глютамінової кислоти повинно бути суттєво обмеженим у хворих психозами, фактично лише депресивними психотичними станами, в той час як при маніфестації афективних розладів психіки цей спосіб практично не можна використовувати.

Тому відомий спосіб корекції СЕТ потребує удосконалення та має значні обмеження для практичного використання.

Запропонований також спосіб корекції СЕТ при психозах шляхом введення хворим сучасних кремнеземних ентеросорбентів, зокрема ентеросгеля, атоксила або полісорба [Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Энтеросорбция у больных эндогенными психозами: Метод, рекомендации. - Харьков, 2003. -26с.]. Цей спосіб є найбільш ефек-

(13) U

(11) 34803

(19) UA

тивним з існуючих, і тому він був обраний в якості прототипу, при клінічному використанні способу - прототипу встановлена його достатня ефективність при помірній вираженості як психотичної симптоматики, так і ендогенної інтоксикації. Однак при значній вираженості психозу та високому ступеню ендогенної інтоксикації використання цього способу не забезпечує досить швидкої ліквідації СЕТ. Крім того, такі хворі нерідко відмовляються від перорального вживання ентеросорбентів, що потребує введення суспензії ентеросорбентів ректально або через шлунковий зонд. Тому цей спосіб потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було удосконалення способу корекції СЕТ, а саме, підвищення швидкості ліквідації ендогенної інтоксикації у хворих на психози та прискорення одужання хворих з даною патологією.

Рішення вказаної задачі досягається шляхом додаткового введення хворим з психотичними станами та наявністю СЕТ вітчизняного препарату - глутаргіна (L-глутаміл L-аргініна) у вигляді 4% розчину внутрішньовенно крапельно по 25-30мл на ізотонічному розчині натрію хлориду 2 рази на добу з інтервалом 10-12 годин між інфузіями протягом 5-10 діб поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.

Наша пропозиція щодо введення хворим на психози з наявністю вираженої ендогенної інтоксикації 4% розчину глутаргіну з метою корекції СЕТ ґрунтується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, яка полягає в тому, що цей сучасний вітчизняний препарат з метаболічною активністю при інфузійному введенні обумовлює досить швидке зниження ендогенного токсикозу та покращення загального стану хворих на психози, що, певно, пов'язано зі спроможністю глутаргіна зв'язувати різноманітні токсичні фактори, які містяться у крові хворих, в тому числі продукти деградації білку, зокрема аміак, та трансформувати ці продукти у нетоксичні речовини. Наш клінічний досвід, отриманий при розробці корисної моделі, показує, що введення хворим розчину глутаргіну обумовлює суттєве прискорення ліквідації психотичної симптоматики, що пов'язано перед усім зі швидкою ліквідацією або значним зниженням ендогенної інтоксикації. Авторами корисної моделі глутаргін у хворих на психози застосований вперше, також вперше були розроблені конкретні схеми введення препарату у пацієнтів з даною патологією, тому вони також входять до формули корисної моделі, оскільки є продуктом творчої праці авторів.

При розробці корисної моделі було обстежено 2 групи хворих з наявністю клінічних ознак психотичного стану та лабораторно підтвердженого СЕТ. Наявність психотичного стану у хворих, які

знаходились під наглядом, констатувалася виходячи з ознак клінічної симптоматики хвороби експертним шляхом. Наявність СЕТ виявлялася шляхом лабораторного (біохімічного) обстеження хворих у динаміці виходячи з аналізу вмісту у сироватці крові так званих «середніх молекул» (СМ), тобто речовин з молекулярною масою від 300-500 до 5000 дальтон, виходячи з того, що саме цей пул середньомолекулярних сполук володіє найбільш значною токсичністю для організму.

Наявність СЕТ констатували при концентрації СМ у сироватці крові, що в 3 рази та більш перевищувала відповідний показник норми, тобто $(0,52 \pm 0,03)$ г/л. При збільшенні інтенсивності СЕТ концентрація СМ також закономірно зростала. Таким чином, саме збільшення вмісту СМ у сироватці крові було об'єктивною лабораторною ознакою ступеня вираженості СЕТ, а вивчення рівня СМ у динаміці було підставою для констатування посилення, або, навпроти, зменшення інтенсивності СЕТ.

При розробці корисної моделі основна група хворих, які знаходилися під наглядом, включала 52 особи у віці від 28 до 60 років (чоловіків - 36 та жінок - 16). Група зіставлення складалася з 48 осіб того ж віку (чоловіків - 33 та жінок - 15). Обидві групи хворих з психотичними станами були рандомізовані за віком, статтю та інтенсивністю СЕТ (у відповідності до даних лабораторного біохімічного обстеження). Після констатування наявності психозу (психотичного стану) у хворого експертним шляхом, проводили аналіз вмісту у крові СМ експрес-методом. При наявності за даними біохімічного обстеження у хворого СЕТ, здійснювалася корекція даного синдрому - в основній групі за допомогою заявленого способу, та в групі зіставлення - за допомогою відомого способу-прототипу. Про ефективність кожного із застосованих способів корекції СЕТ - заявленого та відомого (прототипу) судили виходячи з динаміки клінічних симптомів, які характеризують наявність та інтенсивність психотичного стану та, особливо, шляхом вивчення в динаміці концентрації СМ у сироватці крові хворих.

До початку проведення корекції у пацієнтів обох груп відмічалася наявність психотичного стану, переважно у вигляді кататонічно-параноїдного синдрому з наявністю галюцинаторно-маячної симптоматики. При переваженні симптоматики кататонічного ступора було характерним наявність мутізму, загальмованості хворого, підвищення м'язового тону, рухове заціпеніння. Були виявлені також прояви негативізму та нерідко відсутність мовного контакту з оточуючими. У лабораторному плані у всіх обстежених хворих було виявлено наявність СЕТ, виходячи з даних лабораторного біохімічного обстеження (таблиця 1).

Таблиця 1

Концентрація СМ в обстежених хворих з наявністю психотичного стану до початку проведення корекції СЕТ ($M \pm m$).

Вивчений показник	Норма	Групи хворих з наявністю психотичного стану		P2
		основна (n=52)	зіставлення (n=48)	
СМ (г/л)	0,52±0,02	2,08±0,09 P ₁ <0,001	1,96±0,08 P ₁ <0,001	>0,1
Межі коливань	0,46-0,6	1,85-2,32 P ₁ <0,001	1,74-2,25 P ₁ <0,001	>0,1

Примітки: в табл.1 та 2 P₁ відображає вірогідність різниці відносно показника норми; P₂ - вірогідність розбіжностей між показниками основної групи та групи зіставлення.

З таблиці 1 видно, що до початку проведення корекції в обох групах обстежених хворих відмічалася наявність підвищеного рівня СМ у сироватці крові, що свідчило про те, що у пацієнтів, які знаходилися під наглядом, мали місце ознаки чітко вираженого СЕТ. Дійсно, кратність підвищення вмісту СМ у сироватці крові хворих основної групи в цей період обстеження складала (4±0,2) рази стосовно норми (P₁<0,001) та групи зіставлення - (3,77±0,15) разів відносно відповідного показника норми (P₁<0,001). При цьому не було встановлено вірогідних розбіжностей між концентрацією СМ у сироватці крові хворих цих обох груп в цей період обстеження (P>0,1).

Після встановлення наявності в обстежених хворих з психотичними станами клініко-

лабораторних (біохімічних) ознак СЕТ, що було, зокрема, документовано суттєвим підвищенням концентрації СМ у сироватці крові обстежених, було здійснено проведення корекції СЕТ: в основній групі за допомогою заявленого способу, та в групі зіставлення - за допомогою відомого способу-прототипу.

При повторному вивченні лабораторних (біохімічних) показників, які характеризують інтенсивність СЕТ: зокрема вміст СМ у сироватці крові, було встановлено, що після завершення курсу корекції в основній групі (в якій корекція проводилася у відповідності до заявленого способу) відмічалася практично повна нормалізація концентрації СМ у сироватці (таблиця 2). Це свідчило про ліквідацію в даній групі проявів СЕТ.

Таблиця 2

Концентрація СМ в обстежених хворих з наявністю психотичного стану після завершення корекції СЕТ ($M \pm m$).

Вивчений показник	Норма	Групи хворих з наявністю психотичного стану		P2
		основна (n=52)	зіставлення (n=48)	
СМ (г/л)	0,52±0,02	0,65±0,06 P ₁ >0,05	0,96±0,08 P ₁ <0,01	<0,01
Межі коливань	0,46-0,6	0,46-0,8 P ₁ >0,05	0,76-1,12 P ₁ <0,01	<0,01

З таблиці 2 видно, що в основній групі хворих концентрація СМ у сироватці крові після завершення курсу корекції знизилася до верхньої межі норми (P>0,05), що свідчить про ліквідацію СЕТ. В групі зіставлення також мала місце позитивна динаміка в плані тенденції до зниження показника СМ, причому в середньому за період проведення корекції вміст СМ у сироватці крові хворих групи зіставлення знизився в 2,04 рази відносно вихідного значення даного показника та складав на момент завершення корекції (0,96±0,08г/л), що було, однак, в 1,85 рази вище норми (P<0,01) та в 1,48 рази вище відповідного показника в основній групі обстежених хворих (P<0,01).

Таким чином, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу корекції СЕТ у

хворих з психотичними станами має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, оскільки дозволяє знизити показник СМ до норми, що свідчить про ліквідацію СЕТ. Застосування відомого способу-прототипу менш ефективне, оскільки зниження концентрації СМ у сироватці крові при застосуванні відомого способу менш значуще, тобто у хворих цієї групи не відмічається повної ліквідації СЕТ.

Виходячи з цих даних, можна вважати заявлений спосіб корекції СЕТ корисним, та таким, що має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу.

Приводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий К., 36 років, страждає на параноїдну шизофренію, знаходиться на диспансерному обліку у лікаря-психіатра протягом останніх 10 років. Хвороба має нападаподібно-прогресивний варіант (F 22.01 стосовно МКХ-10) - епізодичний, з дефектом, що зростає. Госпіталізований до психіатричного стаціонару у зв'язку з наявністю чергового епізоду загострення шизофренічного процесу з наявністю параноїдного марення, яке супроводжується слуховими галюцинаціями: хворий чує галюцинаторні голоси, які йому погрожують.

При клінічному обстеженні хворого К. експертним шляхом констатована наявність в нього на момент обстеження гострого психотичного стану внаслідок загострення шизофренічного процесу. При біохімічному обстеженні вміст СМ у сироватці крові хворого К. в цей період складав 2,11г/л, тобто був підвищений в 4,06 рази стосовно норми, що свідчило про наявність у пацієнта типових проявів СЕТ. У зв'язку з виявленням СЕТ, було запропоновано проведення корекції за допомогою заявленого способу, а саме введення поряд з ентеросорбентами (ентеросгель у вигляді 1% водної суспензії по 200мл 3 рази на добу усередину між вживаннями їжі) додатково глутаргіна у вигляді 4% розчину внутрішньовенне крапельне по 25мл 2 рази на добу з інтервалом 10 годин між інфузіями протягом 5 діб поспіль. Фонова терапія хворого включала антипсихотичні препарати в загальноприйнятних дозах.

При повторному лабораторному (біохімічному) обстеженні після завершення курсу корекції СЕТ було встановлено зниження вмісту СМ у сироватці крові хворого К. до верхньої межі норми, а саме до 0,56г/л. В клінічному плані при цьому було відмічено, що в ході корекції СЕТ суттєво зменшилася вираженість психотичних проявів: зменшився галюцинаторний синдром, хворий більш адекватно реагував на оточуючу реальність, зменшилося марення. В подальшому після завершення курсу лікування хворого К. психотичні прояви в нього були повністю ліквідовані, досягнута стійка клінічна ремісія шизофренічного процесу. При проведенні диспансерного нагляду протягом 1 року після завершення корекції СЕТ у хворого К. стан його здоров'я залишався задовільним, нових загострень шизофренічного процесу не було. За даними біохімічного моніторингу в цей період диспансерного нагляду концентрація СМ у крові хворого К. зберігалася біля верхньої межі норми (0,58-0,62-0,65г/л). Це свідчить про відсутність у хворого К. ознак СЕТ. Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу корекції СЕТ при психотичних станах та наявність суттєвих переваг відносно відомого способу-прототипу.

Приклад 2.

Хвора Х., 32 років, страждає на тяжкий депресивний епізод з наявністю психотичної симптоматики (F 32.3 стосовно МКХ-10), знаходиться на диспансерному обліку у лікаря-психіатра, неодноразово лікувалася в стаціонарі та амбулаторно в психоневрологічному диспансері. Останнє загострення депресії почалося 2 тижня тому. Загальний стан та самопочуття хворої К. поступово погіршувалися, зростали психотичні прояви. В теперішній час відмічається наявність марення, галюцинацій та депресивного ступора, який поступово виник на тлі рухової загальмованості. При проведенні біохімічного обстеження: вивчення вмісту СМ у сироватці крові, встановлено, що до початку проведення корекції концентрація СМ у крові Х. складала 2,06г/л, тобто була в 3,96 рази вище норми. Виходячи з цих даних було констатовано наявність у хворої Х. СЕТ.

У зв'язку з виявленням СЕТ, було запропоновано проведення корекції за допомогою заявленого способу, а саме, введення поряд з ентеросорбентами (ентеросгель у вигляді 1% водної суспензії по 200мл 3 рази на добу усередину між вживаннями їжі) додатково глутаргіна у вигляді 4% розчину внутрішньовенне крапельне по 30мл 2 рази на добу з інтервалом 12 годин між інфузіями протягом 10 діб поспіль.

Під впливом корекції, що проводилася, на момент завершення лікування хворої Х. відмічено зниження концентрації СМ у сироватці крові хворої до 0,65г/л, тобто це значення було біля верхньої межі норми. В клінічному плані було відмічено, що при проведенні корекції СЕТ у Х. суттєво зменшилася вираженість психотичних проявів, в тому числі марення і галюцинацій. Поступово під впливом фонові антипсихотичної терапії, що проводилася, прояви психотичного стану повністю ліквідувалися, була досягнута ремісія депресії.

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року було встановлено в клінічному плані тривалість досягнутої ремісії. При здійсненні методу біохімічного моніторингу було встановлено, що весь цей період обстеження концентрація СМ у сироватці крові хворих знаходилася біля верхньої межі норми (0,62-0,58-0,64г/л). Таким чином, заявлений спосіб у хворої Х. забезпечує ліквідацію СЕТ, що свідчить про використання задачі корисної моделі.

Спосіб корисний, має суттєві переваги відносно прототипу. Він добре переноситься хворими, не потребує дефіцитних або коштовних ліків. Як ентеросорбенти, так і глутаргін є із достатній кількості в аптечній мережі України, і тому можуть бути рекомендованими для поширеного використання в умовах психіатричних та психоневрологічних відділень лікарень та диспансерів.

