



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54162 (13) A

(51) 7 A61K31/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НАПАДОПОДІБНО-ПРОГРЕДІЄНТНОЇ ШИЗОФРЕНІЇ

1

2

(21) 2002054332

(22) 27 05 2002

(24) 17 02 2003

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Рачкаускас Геннадій Стасисович, Фролов Валерій Митрофанович, Козідубова Валентина Михайлівна

(73) Рачкаускас Геннадій Стасисович, Фролов Валерій Митрофанович, Козідубова Валентина Михайлівна

(57) Спосіб лікування нападоподібно-прогресивної шизофренії, що включає введення психотропних препаратів, 5-10% розчину глюкози з додаванням вітамінів В₁, В₆ аскорбінової та нікотинової кислот, глюконату кальцію, кордіаміну, інфузійне введення реополіглюкіну, який відрізняється тим, що додатково вводять циклоферон у вигляді 12,5% розчину по 2 мл внутрішньом'язово на 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13 та 15-ту добу лікування

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до психіатрії

Актуальність проблеми пов'язана з поширенням розповсюдженням шизофренії серед населення в сучасних умовах та недосконалістю існуючих способів лікування цієї хвороби. Нападоподібно-прогресивний варіант перебігу шизофренії в наступний час зустрічається найбільш часто, тому удосконалення лікування саме цього варіанту перебігу шизофренії має суттєве значення для клінічної практики

Існує спосіб лікування нападоподібно-прогресивної шизофренії психотропними препаратами (аміназин, трифтазин, галоперидол та інш.) в комбінації з інсуліношоковою терапією (Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных – М. Медицина, 1981 – С. 420-426). Однак цей спосіб лікування не забезпечує швидкого зниження ендогенної інтоксикації та досягнення ремісії. Крім того, у частини хворих на нападоподібно-прогресивну шизофренію знижений рівень цукру у крові, і тому вони погано переносять лікування інсуліном

Тому пропонується для лікування нападоподібно-прогресивної шизофренії використовувати психотропні препарати (аміназин, трифтазин, галоперидол, френолон та інш.) в комбінації з седативними та снотворними препаратами (Куценко Б.М. Рецидивирующая шизофрения – Киев Здоров'я, 1988 – С. 136-139). Однак цей спосіб лікування також недостатньо ефективний, не забезпечує прискорення досягнення клінічної ремісії шизофренії і тому потребує подальшого удосконалення

Існує також спосіб лікування хворих на напа-

доподібно-прогресивну шизофренію шляхом введення психотропних препаратів (аміназин, тизерцин, галоперидол, трифтазин) та одночасового проведення дезінтоксикації внутрішньовенним крапельним введенням 5-10% розчину глюкози (до 1000мл) з додаванням вітамінів В₁ (тіамін), В₆ (піридоксин), аскорбінової та нікотинової кислот, глюконату кальцію (15-20мл 10% розчину), кордіаміну (2мл), а також реополіглюкіну по 400-500мл на добу (Бачериков Н.Е., Бачериков А.Н. Шизофрения – В кн. Клиническая психиатрия / Под ред. КЕ Бачерикова – Киев Здоров'я, 1989 – С. 351-361). Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу

До недоліків прототипу відноситься те, що тривале введення психотропних препаратів сприяє розвитку імунODEпресивного стану, дисбалансу імунологічних показників, а у частини хворих обумовлює погіршення функціонального стану печінки та викликає алергічні реакції

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу лікування нападоподібно-прогресивної шизофренії, нормалізація показників імунної реактивності хворих та профілактика побічних ефектів психотропних препаратів шляхом додаткового введення нового імуноактивного препарату циклоферону

Циклоферон – новий препарат, який володіє імунomodуючою активністю, індуктор ендогенного інтерферону, має також помірну детоксикуючу та протизапальну дію. Циклоферон випускається в Україні та дозволений для клінічного використання. Наша пропозиція щодо використання циклоферону при лікуванні нападоподібно-прогресивної шизофренії виходить з вивчення

(13) A

(11) 54162

(19) UA

патогенезу цього варіанту шизофренії, в якому суттєву роль має зниження продукції ендogenousного інтерферону та формування вторинного імунodefіциту

Запропонований нами спосіб лікування використовують таким чином. Хворому зі встановленим діагнозом нападкоподібно-прогресивної шизофренії призначають введення психотропних препаратів, 5-10% розчину глюкози з вітамінами В₁, В₆, аскорбіною та нікотиною кислотами, глюконатом кальцію, кордіаміном, реополіглюкуну внутрішньовенно крапельно та додатково циклоферон у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2мл 1 раз на добу 5 днів поспіль, а потім по 2мл через день ще 5 ін'єкцій. Таким чином, циклоферон вводять хворому на 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 добу від початку лікування.

Для вивчення ефективності запропонованого способу лікування нападкоподібно-прогресивної шизофренії, було обстежено 2 групи хворих з даним діагнозом – основна (86 осіб), яка отримувала лікування згідно до запропонованого способу та група співставлення (84 особи), яка лікувалася відповідно до способу-прототипу. Обидві групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю та тяжкістю перебігу хвороби. Вік обстежених в обох групах був від 25 до 42 років, чоловіків було в основній групі 46 (53,5%), групі співставлення – 44 (52,4%), жінок відповідно 40 (46,5%) і 40 (47,6%).

Був співставлений перебіг захворювання в обох групах, вивчена частота розвитку побічної дії психотропних препаратів, у тому числі алергічних реакцій та динаміка імунологічних показників, а також дані диспансерного обстеження протягом 1

року після виписки з психіатричного стаціонару.

При цьому було встановлено, що в основній групі середня тривалість збереження психотичного стану складала $14,6 \pm 1,2$ дні, в групі співставлення – $22,5 \pm 1,5$ дні, тобто на $7,9 \pm 1,2$ дні більше ($p < 0,01$). Більш швидко досягнення ремісії в основній групі дозволило раніше перейти на підтримуючі дози психотропних препаратів і, таким чином, зменшити курсову дозу препаратів психотропної дії, отже, знизити ймовірність розвитку побічних ефектів від лікування психотропними засобами. Дійсно, серед хворих основної групи не відмічено клінічне маніфестування ускладнень від призначення психотропних препаратів, у тому числі алергічних реакцій. У групі співставлення у 2 хворих виявлено розвиток гострого гепатиту та ще у 2 хворих – гострого токсико-алергічного гепатиту та ще у 1 хворого – алергічного висипу за типом кропив'янки. Отже, у 5 хворих (5,6%) відмічено клінічне маніфестування ускладнень від призначення психотропних препаратів.

Вивчення функціонального стану печінки за допомогою загальноприйнятих біохімічних показників дозволило встановити, що до початку лікування у більшості обстежених осіб в обох групах рівень загального білірубину та активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) були в межах норми і в той же час відмічено суттєве підвищення рівня так званих "середніх молекул" (СМ). Отже, не відмічено в більшості випадків змін показників, які свідчили б про наявність загального процесу в печінці, і, в той же час, суттєво збільшувався рівень ендogenousної (так званої "метаболічної") інтоксикації (таблиця 1).

Таблиця 1

Функціональний стан печінки та рівень СМ у обстежених хворих на шизофренію в динаміці лікування

Біохімічні показники	Основна група (n=86)	Група співставлення (n=84)	P
Білірубін загальний, мкмоль/л	$18,2 \pm 1,1$ $20,0 \pm 0,9$	$18,0 \pm 1,2$ $24,3 \pm 1,3$	$>0,1$ $<0,05$
Білірубін прямий, мкмоль/л	$4,1 \pm 0,2$ $4,5 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,15$ $12,6 \pm 0,2$	$>0,1$ $<0,01$
АлАТ ммоль/л	$0,58 \pm 0,03$ $0,62 \pm 0,02$	$0,61 \pm 0,03$ $1,25 \pm 0,05$	$>0,1$ $>0,01$
АсАТ ммоль/л	$0,49 \pm 0,02$ $0,54 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,03$ $0,98 \pm 0,03$	$>0,1$ $<0,05$
Тимолова проба, од	$3,65 \pm 0,2$ $4,4 \pm 0,22$	$3,69 \pm 0,25$ $6,1 \pm 0,2$	$>0,1$ $<0,05$
ЛДГ ₄₊₅ %	$6,8 \pm 0,2$ $7,2 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,25$ $11,3 \pm 0,3$	$>0,1$ $<0,01$
СМ, г/л	$3,11 \pm 0,05$ $0,82 \pm 0,06$	$3,08 \pm 0,06$ $2,13 \pm 0,05$	$>0,1$ $<0,01$

Примітка: в чисельнику – дані до початку лікування, у знаменнику – на 18-20-ту добу від початку лікування.

З таблиці 1 видно, що до початку лікування рівень СМ був суттєво підвищений в обох групах обстежених, у той час як показники функціональних проб печінки – в межах норми. При повторно-

му обстеженні, яке було проведено на 18-20-ту добу від початку лікування, було встановлено, що в основній групі рівень СМ знизився в 3,8 рази, в той час як у групі співставлення – тільки в 1,4 рази.

($p < 0,01$) Тому в основній групі концентрація СМ досягла верхньої межі норми, тоді як у групі співставлення зберігалася суттєво вище норми. Функціональні проби печінки при повторному обстеженні у хворих основної групи були в межах норми, тобто не відмічено негативного впливу запропонованого способу лікування на біохімічні показники, які характеризують функціональну активність паренхіми печінки. У той же час у групі співставлення відмічено помірне підвищення рівня загального білірубину ($24,3 \pm 1,3$ мкмоль/л при нормі до $20,0 \pm 1,1$ мкмоль/л, $p < 0,05$), збільшення фракції прямого (пов'язаного) білірубину (в 2,8 рази більше, ніж в основній групі), активності АлАТ (в 2 рази вище норми) та АсАТ (в 1,8 рази вище норми). Був підвищений також рівень тимопокої проби ($6,1 \pm 0,2$ од при нормі до 4,0 од, $p < 0,05$). Сумарна концентрація "печінкових" фракцій ЛДГ₄₊₅ в основній групі склала $7,2 \pm 0,2\%$, в групі співставлення – $11,3 \pm 0,3\%$, тобто була в 1,6 рази більше ($p < 0,01$). Отже, отримані дані свідчать про погіршення функціонального стану печінки у хворих групи співставлення, які отримували лікування згідно з існуючим способом лікування (прототипом), в той же час про відсутність порушень функціональних проб печінки в основній групі хворих на шизофренію, які лікувалися згідно із запропонованим нами

способом

Були вивчені також імунологічні показники у обстежених хворих у динаміці лікування (таблиця 2). Як видно з таблиці, імунологічні показники до початку лікування в обох групах були однотиповими і характеризувалися зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$), числа циркулюючих Т-хелперів/індукторів ($CD4^+$ та імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$, підвищенням концентрації ЦІК. Таким чином, у обстежених хворих відмічалися прояви вторинного імунodefіциту. Повторне обстеження на 18-20-ту добу від початку лікування дозволило встановити, що в основній групі обстежених хворих, які отримували лікування згідно із запропонованим способом, відмічається чітка позитивна динаміка імунологічних показників, а саме нормалізація загальної кількості Т-клітин ($CD3^+$), лімфоцитів з фенотипом $CD4^+$ /Т-хелперів/індукторів, а також імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$, суттєве зниження концентрації ЦІК (у 1,5 рази відносно вихідного рівня). У групі співставлення серед обстежених хворих зберігалися прояви вторинного імунodefіцитного стану, а саме Т-лімфопенія, зниження рівня $CD4^+$ -лімфоцитів, коефіцієнту $CD4/CD8$, підвищений рівень ЦІК у сироватці крові.

Таблиця 2

Імунологічні показники у обстежених хворих на шизофренію в динаміці лікування ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Основна група (n=86)	Група співставлення (n=84)	P
$CD3^+$	$68,2 \pm 2,1$	$52,1 \pm 1,9$ $66,3 \pm 1,5$	$51,8 \pm 1,8$ $54,3 \pm 1,3$	$>0,1$ $<0,05$
$CD4^+$	$45,8 \pm 1,59$	$30,2 \pm 1,5$ $44,6 \pm 1,6$	$30,6 \pm 1,6$ $35,5 \pm 1,4$	$>0,1$ $<0,05$
$CD4/CD8$	$2,05 \pm 0,05$	$1,51 \pm 0,03$ $2,03 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,03$ $1,72 \pm 0,03$	$>0,1$ $<0,05$
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$3,26 \pm 0,12$ $2,16 \pm 0,05$	$3,18 \pm 0,14$ $2,82 \pm 0,06$	$>0,1$ $<0,01$

Примітка: в чисельнику – показники до початку лікування, у знаменнику – на 18-20-ту добу від початку лікування

Отже, отримані дані свідчать, що використання запропонованого способу лікування нападopodobно-прогресивної шизофренії сприяє нормалізації імунологічних показників, у той час як застосування існуючого способу-прототипу не виявляє позитивного впливу на імунологічні показники у обстежених хворих.

За даними диспансерного нагляду протягом 1 року після виписки із стаціонару, в основній групі обстежених ремісія шизофренії протягом всього періоду диспансерного нагляду, тобто тривалістю більше 1 року, мала місце в 78 випадках ($90,7 \pm 4,2\%$), від 6 міс до 1 року – в 8 випадках ($9,3 \pm 1,6\%$). У групі співставлення з 84 хворих, що були під наглядом, у 43 ($51,2 \pm 3,8\%$) тривалість клінічної ремісії захворювання була протягом 1 року та більше (в 1,8 рази менше, ніж в основній групі, $p < 0,01$), у 20 хворих ($23,8 \pm 2,2\%$) – від 6 міс

до 1 року, а у 21 особи ($25 \pm 2,5\%$) – від 3 до 6 міс після виписки. Отже отримані дані свідчать про позитивний вплив запропонованого способу лікування на тривалість клінічної ремісії у обстежених хворих на нападopodobно-прогресивну шизофренію.

Вище наведені дані можуть бути підкріплені наступними клінічними прикладами.

Приклад 1

Хворий А, 32 роки, страждає на шизофренію протягом останніх 6 років, неодноразово лікувався у психіатричному стаціонарі. Захворювання має нападopodobно-прогресивний перебіг. За останній рік загострення шизофренії були 2 рази. Госпіталізований до психоневрологічної клініки при загостренні шизофренії з наявністю психотичного стану. У зв'язку з цим було призначено лікування згідно із запропонованим способом, а саме психо-

тропні препарати (галоперідол за схемою), внутрішньовенно крапельне введення 5% розчину глюкози з додаванням вітамінів В₁ В₆ аскорбінової та нікотинової кислот, глюконату кальцію (15мл 10% розчину), кордіаміну (2мл), інфузійне введення реополіглюкіну по 400мл на добу та додатково циклоферон по 2мл 12,5% розчину на 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 дні лікування 1 раз на добу внутрішньом'язово

Під впливом запропонованого лікування загальний стан хворого поліпшився. Психотичні розлади зникли на 13 добу від початку лікування, астеничні прояви зменшилися на 20-ту добу. Ускладнення або які-небудь побічні реакції на проведене лікування не відмічалися. Вивчення функціонального стану печінки в динаміці дозволило встановити нормальні показники – білірубін у межах 18,3-20,0мкмоль/л, пряма фракція білірубину – 3,6-4,0мкмоль/л, АлАТ – 0,62-0,68ммоль/л, АсАТ – 0,44-0,48ммоль/л, тимолова проба – 3,6-4,1од, ЛДГ₄₊₅ – 4,2-4,8%. Рівень СМ був до початку лікування підвищеним та складав 3,06г/л. Повторне вивчення даного показника на 20-ту добу від початку лікування дозволило встановити зниження СМ до 0,78 г/л, тобто в 3,9 рази.

Імунологічне обстеження дозволило встановити, що до початку лікування у хворого відмічалася Т-лімфопенія (51% CD3⁺-клтин), зниження кількості CD4⁺-лімфоцитів (30%) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до 1,43, підвищення концентрації ЦІК у сироватці крові до 3,18г/л. Повторне обстеження на 18-ту добу лікування (після завершення введення циклоферону) дозволило відмітити ліквідацію Т-лімфопенії (підвищення кількості CD3⁺-клтин до 85%), нормалізацію числа CD4⁺-лімфоцитів (45%) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (2,15), зниження концентрації ЦІК до 0,99г/л, тобто в 3,2 рази відносно вихідного рівня. Отже, отримані дані свідчать, що призначення лікування згідно до запропонованого способу забезпечує крім позитивного клінічного ефекту також нормалізацію імунологічних показників.

Дані диспансерного нагляду дозволили встановити добрий ефект від проведеного лікування. Протягом 1 року диспансерного обстеження загострень патологічного процесу не було, загальний стан хворого зберігався задовільним.

Приклад 2

Хвора М, 36 років, хвора на нападоподібно-прогресивну шизофренію. Знаходиться під наглядом лікаря-психіатра. Загострення шизофренії відмічаються протягом останніх 8 років, 2-3 рази на рік. Неодноразово лікувалася у психіатричному стаціонарі та амбулаторно. Госпіталізована з наявністю психотичного стану. Було призначено лікування згідно із запропонованим способом, яке включало психотропні препарати (тизерцин за схемою), внутрішньовенно крапельне введення 10% розчину глюкози з додаванням вітамінів В₁ В₆, аскорбінової та нікотинової кислот, глюконату кальцію (20мл 10% розчину), кордіаміну (2мл),

інфузійне введення реополіглюкіну по 500мл на добу та додатково - циклоферону по 2мл 12,5% розчину внутрішньом'язово на 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 дні лікування 1 раз на добу.

Під впливом запропонованого способу лікування загальний стан хворої поступово поліпшився. Психотичні розлади зникли на 12-ту добу від початку лікування, астеничні прояви суттєво зменшилися наприкінці 3-го тижня лікування. Ускладнення та які-небудь побічні реакції від призначених препаратів не відмічалися. Вивчення функціонального стану печінки в динаміці дозволило встановити нормальні біохімічні показники, а саме білірубін у межах 17,8-19,9мкмоль/л, пряму (пов'язану) фракцію білірубину – 3,3-4,2 мкмоль/л, АлАТ – 0,66-0,72ммоль/л, АсАТ – 0,42-0,52ммоль/л, тимолову пробу – 3,8-4,5од, ЛДГ₄₊₅ – 4,4-5,8%. Рівень СМ був до початку лікування підвищеним та складав 3,12г/л. Повторне вивчення даного показника на 20-ту добу від початку лікування дозволило встановити зниження рівня СМ до 0,82г/л, тобто в 3,8 рази.

Імунологічні показники у хворої М до початку лікування характеризувалися наявністю Т-лімфопенії (51% CD3⁺-лімфоцитів), зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) до 30% та імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до 1,43. Рівень ЦІК був підвищений і складав 3,25г/л.

На 20-ту добу від початку лікування (після завершення введення циклоферону) кількість CD3⁺-лімфоцитів підвищилася до 66%, CD4⁺ – до 45%, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 – до 2,14, рівень ЦІК у сироватці крові знизився до 2,11г/л, тобто в 1,5 рази.

За даними диспансерного нагляду протягом 1 року, загострень патологічного процесу у хворої М не було, весь цей час зберігалася повноцінна клінічна ремісія шизофренії.

Отже, отримані дані свідчать, що запропонований спосіб лікування нападоподібно-прогресивної шизофренії має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу. Вони містяться в прискоренні досягнення клінічної ремісії та збільшення її тривалості, профілактиці розвитку ускладнень з боку печінки та алергічних реакцій, нормалізації імунологічних показників у обстежених хворих. Отже, запропонований спосіб є корисним, оскільки він сприяє досягненню позитивного ефекту – прискоренню досягнення ремісії та збільшенню її тривалості. У зв'язку з цим курсова доза психотропних препаратів, які отримує хворий, може бути зменшена, що понижує і ризик розвитку побічної дії цих препаратів. Таким чином, запропонований спосіб лікування нападоподібно-прогресивної шизофренії більш ефективний, ніж прототип. Циклоферон виробляється в Україні, є в достатній кількості в аптечній мережі, доступний за ціною. Тому запропонований спосіб лікування може бути рекомендований для використання в клінічній практиці лікаря-психіатра.