



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71333 (13) A

(51) 7 A61K31/00, A61K31/195

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

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ФЕБРИЛЬНОЇ ШИЗОФРЕНІЇ

1

2

(21) 20031212112

(22) 23.12.2003

(24) 15.11.2004

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Рачкаускас Генадій Стасисович, Фролов Валерій Митрофанович

(73) Рачкаускас Генадій Стасисович, Фролов Валерій Митрофанович

(57) 1. Спосіб лікування фебрильної шизофренії, що включає введення антибактеріальних, сечогінних, жарознижуючих препаратів, глюкозосольових розчинів, детоксикуючих препаратів, тренталу, 5 %

розчину альбуміну, комплексу антиоксидантів у середньотерапевтичних дозах, який **відрізняється** тим, що додатково вводять глутаргін.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що глутаргін вводять у вигляді 4 % розчину по 30-40 мл 2 рази на день внутрішньовенно інфузійно протягом 7-10 діб до суттєвого зниження явищ токсикозу, покращення загального стану та ліквідації психотичної симптоматики, потім переходять на пероральний прийом препарату по 0,5 г (2 таблетки) 3 рази на день протягом 20-30 днів.

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до психіатрії.

Актуальність предмету винаходу пов'язана зі значною розповсюдженістю в сучасних умовах шизофренії серед населення України та інших країн світу. Фебрильна шизофренія характеризується тяжким, найбільш зловісним перебігом захворювання, та зустрічається переважно серед осіб молодого, найбільш працездатного віку. Існуючі способи лікування фебрильної шизофренії недостатньо ефективні та не забезпечують швидке одужання хворих. У низці випадків фебрильна шизофренія завершується летальним виходом. Тому потрібне подальше удосконалення існуючих способів лікування фебрильної шизофренії, що буде мати значне практичне значення для психіатрії.

Відомий спосіб лікування фебрильної шизофренії шляхом введення нейролептиків (галоперидол, аміназин), глюкокортикоїдних препаратів (преднізолон, дексаметазон), діуретиків (лазікс, манітол), жарознижуючих засобів (амідопін) та проведення симптоматичної терапії (Руководство по психиатрии / Под ред. Г.В.Морозова. - М.: Медицина, 1988. - Т.1. - С.481-482).

Однак цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки не забезпечує швидкого зниження інтоксикації та прискорення одужання хворих.

Тому, виходячи з особливостей патогенезу фебрильної шизофренії, запропоновано додаткове введення хворим антибактеріальних препаратів, а

саме антибіотиків широкого спектру дії, сульфаніламідів та детоксикуючих сумішей, у вигляді глюкозосольових розчинів (Клиническая психиатрия / Под ред. Н.Е.Бачерикова. - Киев: Здоров'я, 1989. - С.339-341). Цей спосіб більш ефективний, однак також не завжди забезпечує швидке зниження гострого токсикозу у хворих на фебрильну шизофренію.

У зв'язку з метою прискорення ліквідації токсикозу при фебрильній шизофренії пропонується, крім антибактеріальних, сечогінних, жарознижуючих препаратів та глюкозо-сольових розчинів, вводити також відомі детоксикуючі препарати, зокрема гемодез, які сприяють зниженню синдрому ендогенного токсикозу (Коркина М.В., Лакосина Н.Д., Личко А.Е. Психиатрия. - М.: Медицина, 1995. - С.398-399).

Але вказаний спосіб лікування не забезпечує прискорення ліквідації геморагічного синдрому у хворих на шизофренію, який пов'язаний з розвитком токсичного васкуліту, не сприяє також прискоренню поліпшення стану мікрогемодинаміки. У цей же час відомо, що порушення мікрогемодинаміки та наявність геморагічного синдрому мають суттєве значення в патогенезі фебрильної шизофренії, особливо при її несприятливому перебізі.

Тому був запропонований спосіб лікування фебрильної шизофренії, що включає введення хворим антибактеріальних, сечогінних, жарознижуючих і детоксикуючих препаратів, глюкозосольових розчинів додатково тренталу, альбуміну та

(13) A

(11) 71333

(19) UA

препаратів антиоксидантної дії (Деклараційний патент №54161 А МПК<sup>7</sup> А61К31/00 - Україна. - Спосіб лікування хворих на фебрильну шизофренію. - Опубл. 17.02.2003. Бюл. №2). Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що у хворих з наявністю фебрильної шизофренії тривалий час зберігаються явища так званого "метаболічного" токсикозу, що клінічне характеризується збереженням гарячки, геморагічного синдрому та психотичних порушень, а в патогенетичному плані - високим рівнем так званих "середніх молекул" у крові хворих. Тому цей спосіб потребує подальшого удосконалення.

Задачею винаходу було удосконалення існуючого способу лікування фебрильної шизофренії, прискорення ліквідації симптомів інтоксикації та психотичного стану, більш швидке досягнення клінічної ремісії, нормалізація показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та рівня "середніх молекул" (СМ). Вказана задача реалізується шляхом додаткового введення хворим на фебрильну шизофренію нового вітчизняного препарату з детоксуючими та антиоксидантними властивостями - глутаргіну.

Глутаргін за хімічною структурою є дипептидом, до складу якого входять дві амінокислоти: L-аргінін та L-глутамінова кислота. Глутаргін володіє детоксуючою, антиоксидантною та гепатозахисною дією, нормалізує білковий, вуглеводний та ліпідний обміни, покращує функціональний стан печінки. Важливий механізм дії глутаргіну заключається в тому, що він суттєво знижує у крові рівень аміаку та інших токсичних речовин, в тому числі з групи СМ, які він зв'язує та перетворює на нетоксичні речовини - сечовину та глутамат.

Наша пропозиція щодо додаткового включення глутаргіну в комплекс засобів лікування фебрильної шизофренії базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах, та потім підтвердженій в клініці закономірності, що глутаргін суттєво прискорює зниження, а потім ліквідацію явищ "метаболічної" інтоксикації, яка обумовлена порушеннями обміну речовин. Раніше глутаргін при лікуванні фебрильної шизофренії не використовувався.

Заявлений спосіб використовується таким чином: хворим з діагнозом фебрильної шизофренії призначають антибактеріальні, сечогінні, жарознижуючі препарати, глюкозосольові розчини, детоксуючі препарати (неогемодез або реополіглю-

кін), трентал, 5% розчин альбуміну, комплекс антиоксидантів - (аскорбінова кислота і токоферолу ацетат) у середньо терапевтичних дозах та додатково глутаргін по у вигляді 4% розчину по 30-40мл 2 рази на день внутрішньовенне інфузійно протягом 7-10 діб до суттєвого зниження явищ токсикозу, покращення загального стану та ліквідації психотичної симптоматики, потім переходять на пероральний прийом препарату по 0,5г (2 таблетки) 3 рази на день протягом 20-30 днів поспіль.

При розробці заявленого способу лікування фебрильної шизофренії нами було обстежено дві трупні пацієнтів з даним діагнозом - основна (20 осіб), які лікувалися згідно із заявленим способом та група зіставлення (18 осіб), які отримували курс лікування згідно до існуючого способу-прототипу. Вік хворих, що були під наглядом, складав від 20 до 36 років, серед них було 19 чоловіків та 19 жінок. Обидві групи, що були під наглядом, рандомізовані за віком, статтю хворих та тяжкістю клінічного перебігу шизофренії. У клінічному плані у всіх обстежених була типова симптоматика захворювання, яка характеризувалася наявністю гострого психотичного стану у вигляді кататонічного збудження або ступору та характерними соматичними порушеннями, що проявлялися загальним пропасним станом, блідістю шкіри, появою на шкірі геморагій, акроціанозу, тахікардії, розвитком артеріальної гіпотонії, нейтрофільного лейкоцитозу зі зсувом вліво в периферійній крові.

Хворі основної групи (20 осіб) отримували лікування згідно до заявленого способу (з додатковим введенням глутаргіну), хворі групи зіставлення (18 осіб) - згідно з існуючим способом-прототипом.

Проведені клінічні спостереження дозволили встановити, що у хворих основної групи пропасниця зникла на  $6,7 \pm 0,2$  дні раніше, ніж у хворих групи зіставлення, гострий психотичний стан ліквідувався на  $11,2 \pm 0,4$  дні раніше, геморагічний синдром зник на  $10,9 \pm 0,3$  дні раніше, ніж у хворих групи зіставлення. Показники стану серцево-судинної системи (пульс, артеріальний тиск, тони серця) нормалізувалися на  $14,5 \pm 0,6$  дні раніше у хворих основної групи, що додатково отримували глутаргін, ніж у хворих групи зіставлення, що лікувалися згідно до способу-прототипу.

При лабораторному обстеженні було встановлено, що до початку проведення лікування шизофренії в обох групах хворих були однакові зсуви показників перекисних процесів та рівня СМ в крові (таблиця 1).

Таблиця 1

Стан показників перекисних процесів та рівень СМ у обстежених хворих на фебрильну шизофренію до початку лікування ( $M \pm m$ )

Вивчені показники	Групи обстежених		Р
	основна (n=20)	зіставлення (n=18)	
МДА, мкмоль/л	$8,23 \pm 0,3$	$8,14 \pm 0,25$	>0,1
ДК, мкмоль/л	$16,9 \pm 0,28$	$16,5 \pm 0,3$	>0,1
ПГЕ, %	$765 \pm 0,25$	$7,4 \pm 0,22$	>0,1
КТ, МО мг/Нв	$224 \pm 5,2$	$232 \pm 6,0$	>0,1
СОД, МО мг/Нв	$16,9 \pm 0,25$	$17,3 \pm 0,3$	>0,1
СМ г/л	$3,22 \pm 0,12$	$3,16 \pm 0,15$	>0,1

Так, у сироватці крові хворих обох груп було підвищення вмісту продуктів ПОЛ в сироватці крові, а саме малонового діальдегіду (МДА), норма якого складає  $3,22 \pm 0,03$  мкмоль/л, та дієнових кон'югат (ДК) - норма  $9,2 \pm 0,11$  мкмоль/л, збільшення показника перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) - норма  $3,5 \pm 0,1\%$ , зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, а саме КТ (норма -  $325 \pm 6$  МОмг/Нб) і СОД (норма  $28,6 \pm 0,3$  МОмг/Нб) та підвищення концентрації СМ у крові при нормі  $0,52 \pm 0,03$  г/л (таблиця 1). З таблиці 1 відомо, що усі вказані показники суттєво відрізняються від норми і в той же час вони практично однакові в обох групах обстежених (основної та зіставлення) до початку лікування. Таким чином, отримані дані свідчать про суттєві порушення з боку перекисних процесів організму в обстежених хворих на фебрильну шизофренію, а саме підвищення активності ПОЛ, суттєве збіль-

шення концентрації СМ у крові, та пригнічення активності ферментів системи АОЗ, виражені однаково до початку лікування в обох групах, що були під наглядом.

При повторному вивченні вказаних показників було встановлено, що в основній групі хворих на фебрильну шизофренію, яка отримувала лікування за допомогою заявленого способу, тобто з додатковим введенням глутаргіну, за цей період відмічено зниження концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові до межі норми (МДА - до  $3,24 \pm 0,25$  мкмоль/л;  $P > 0,1$ ; ДК - до  $8,5 \pm 0,15$  мкмоль/л;  $P > 0,1$ ), зменшення показника перекисного гемолізу еритроцитів до межі норми ( $3,4 \pm 0,25\%$ ), нормалізація активності ферментів системи АОЗ (підвищення активності КТ до  $368 \pm 12$  МОмг/Нб  $P > 0,1$ ; та СОД до  $29,9 \pm 1,0$  МОмг/Нб;  $P > 0,1$ ) (таблиця 2).

Таблиця 2

Стан показників перекисних процесів у обстежених хворих на фебрильну шизофренію після лікування ( $M \pm m$ )

Вивчені показники	Групи обстежених		Р
	основна (n=20)	зіставлення (n=18)	
МДА, мкмоль/л	$3,24 \pm 0,25$	$5,55 \pm 0,3$	$< 0,05$
ДК, мкмоль/л	$8,5 \pm 0,15$	$10,1 \pm 0,2$	$< 0,05$
ПГЕ, %	$3,4 \pm 0,25$	$5,5 \pm 0,22$	$> 0,05$
КТ, МО мг Нб	$366 \pm 12$	$259 \pm 14$	$< 0,05$
СОД, МО мг Нб	$29,7 \pm 1,0$	$21,8 \pm 0,9$	$< 0,01$
СМ г/л	$0,56 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,05$	$< 0,01$

У хворих групи зіставлення, яка отримувала лікування за допомогою відомого способу-прототипу, позитивні зміни за цей час були суттєво меншими. Тому в цій групі зберігалось вірогідне підвищення концентрації МДА та ДК у сироватці крові, підвищення показника ПГЕ, зниження активності КТ та СОД. У середньому в цій групі через 2-3 місяці після початку лікування рівень МДА був  $5,55 \pm 0,3$  (в 1,8 рази вище норми;  $P < 0,01$ ), концентрація ДК- $10,1 \pm 0,2$  (в 1,6 рази вище від норми;  $P < 0,01$ ). Показник перекисного гемолізу еритроцитів складав  $5,5 \pm 0,22\%$  (в 1,65 рази вище норми;  $P < 0,01$ ). Активність КТ у групі зіставлення була в 1,4 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ). Активність СОД у групі зіставлення обстежених хворих була через 2-3 місяці з початку проведення лікування в середньому  $21,6 \pm 0,9$  (в 1,35 рази нижче за норму ( $P < 0,05$ )).

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу лікування фебрильної шизофренії та перспективність його використання в клінічній практиці. Глутаргін - вітчизняний препарат, який є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступний за ціною, не має протипоказань для введення, не викликає побічних небажаних ефектів, в тому числі алергічних реакцій. Спосіб простий у використанні, не потребує коштовних або дефіцитних препаратів, має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу і тому може бути рекомендований для поширеного застосування у клініці.

Проведення диспансерного нагляду після виписки зі стаціонару дозволило встановити, що у 18 (90±3%) хворих основної групи тривалість досягнутої ремісії шизофренії складає 1 рік та більше, в той час як у групі співставлення - лише у 9 хворих (50±3,5%), тобто в 1,8 рази рідше ( $P < 0,05$ ).

Отже, проведені спостереження дозволили встановити, що заявлений спосіб лікування фебрильної шизофренії має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу. Вони полягають у прискоренні ліквідації симптомів інтоксикації та психотичного стану, досягненні клінічної ремісії, зниженні ПОД підвищенні тривалості досягнутої ремісії захворювання. Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1.

Хворий У., 33 років, госпіталізований до психоневрологічної клініки з наявністю гострого психотичного стану. В анамнезі - нападкоподібна шизофренія, раніше було 3 напади. При огляді: контакт з хворим відсутній у зв'язку з наявністю психотичного стану. У теперішній час загальний стан хворого тяжкий, відмічається підвищення температури тіла до  $38,2^{\circ}\text{C}$ , на шкірі тулуба та кінцівок - багаточисленні дрібні крововиливи. Відмічається тахікардія (пульс 114 уд/хв), гіпотонія ( $100/50$  мм.рт.ст.), приглушеність тонів серця.

У зв'язку з встановленням діагнозу фебрильної шизофренії хворому призначено лікування згідно із заявленим способом: антибактеріальна терапія (ампіцилін по 6г на добу та гентамицин по

80мг 3 рази на добу внутрішньом'язово), жарознижуючі препарати (анальгін та амідопірин), сечогінні засоби (лазікс 80мг на добу), реополіглюкін по 400мл на добу інфузійно, водно-сольові розчини (800мл на добу) внутрішньовенно крапельно, трентал по 0,1г (5мл 2% розчину) в 250мл 0,9% хлориду натрію внутрішньовенно крапельно, 5% розчин альбуміну по 500мл на добу внутрішньовенно, комплекс антиоксидантів – 5% аскорбінову кислоту по 20мл внутрішньовенно інфузійно і токоферолу ацетат по 2мл 10% розчину внутрішньом'язово та додатково глутаргін у вигляді 4% розчину по 30мл 2 рази на день внутрішньовенно інфузійно протягом 7 діб до суттєвого зниження явищ токсикозу, покращення загального стану та ліквідації психотичної симптоматики, потім здійснювали пероральний прийом препарату по 0,5г (2 таблетці) 3 рази на день протягом 20 днів поспіль.

Під впливом проведеного лікування загальний стан хворого поліпшився. Пропасниця зникла на початку п'ятої доби лікування, гострий психотичний стан ліквідувався на 7-ту добу від початку лікування. Геморагічний синдром зник на 10-ту добу від початку лікування. Наприкінці другого тижня (на 13 день від початку лікування) нормалізувалися показники стану серцево-судинної системи (пульс, артеріальний тиск, тони серця).

Лабораторне обстеження до початку лікування дозволило відмітити суттєве підвищення активності ПОЛ та наявність "метаболічного" токсикозу, про що свідчило збільшення концентрації МДА до 20,7мкмоль/л, ДК - до 30,9мкмоль/л, ПГЕ - до 21%, СМ-3,3г/л. Після проведеного лікування рівень МДА в сироватці крові знизився до 7,3мкмоль/л, ДК - до 15,8мкмоль/л, ПГЕ - до 5%, СМ-0,55г/л. Отже, відмічена нормалізація показників ПОЛ та концентрація СМ у крові під впливом заявленого способу лікування. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити тривалість досягнутої ремісії, подальших нападів шизофренії не було.

#### Приклад 2.

Хвора І, 35 роки, госпіталізована до психіатричного стаціонару з приводу гострого психотичного стану. При огляді: контакт з хворою відсутній у зв'язку з наявністю психотичного стану, загальний стан тяжкий. Температура тіла 39,5°C. тони серця приглушені, тахікардія. АТ-90/40мм.рт.ст. Пульс 120уд/хв, зниженого наповнення та напруження. На шкірі тулуба і кінцівок - численні крововиливи від дрібних до великих. Встановлений діагноз фебрильної шизофренії.

У зв'язку з встановленням діагнозу фебрильної шизофренії хворій призначено лікування згідно із заявленим способом, а саме: антибактеріальна терапія (ампіцилін по 6г на добу та гентамицин по 80мг 3 рази на добу внутрішньом'язово), жарознижуючі препарати (анальгін та амідопірин), сечогінні

засоби (лазікс 80мг на добу), реополіглюкін по 400мл на добу інфузійно, водно-сольові розчини (1000мл на добу) внутрішньовенно крапельно, трентал по 0,1г (5мл 2% розчину) в 250мл 0,9% хлориду натрію внутрішньовенно крапельно, 5% розчин альбуміну по 500мл на добу внутрішньовенно, комплекс антиоксидантів – 5% аскорбінову кислоту по 20мл внутрішньовенно інфузійно і токоферолу ацетат по 2мл 10% розчину внутрішньом'язово та додатково глутаргін по у вигляді 4% розчину по 40мл 2 рази на день внутрішньовенно інфузійно протягом 10 діб, тобто до суттєвого зниження явищ токсикозу, покращення загального стану та ліквідації психотичної симптоматики, потім здійснювали пероральний прийом препарату по 0,5г (2 таблетці) 3 рази на день протягом 30 днів поспіль.

Під впливом проведеного лікування загальний стан хворої поліпшився. Пропасниця зникла на початку шостої доби лікування, гострий психотичний стан ліквідувався на 10-ту добу від початку лікування. Геморагічний синдром зник на 11-ту добу від початку лікування. На 15 день від початку лікування нормалізувалися показники стану серцево-судинної системи (пульс, артеріальний тиск, тони серця).

До початку лікування у хворої відмічалось суттєве підвищення активності ПОЛ та наявність "метаболічного" токсикозу, про що свідчило збільшення концентрації МДА до 20,8мкмоль/л, ДК - до 30,85мкмоль/л, ПГЕ - до 21% та вмісту СМ у крові до 3,44г/л. Наприкінці лікування рівень МДА в сироватці крові знизився до 7,25мкмоль/л, ДК - до 15,75мкмоль/л, ПГЕ - до 5%, концентрація СМ у крові - до 0,56г/л. Таким чином, у хворої І. відмічена нормалізація показників ПОЛ під впливом заявленого способу лікування. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити тривалість досягнутої ремісії, відсутність рецидиву шизофренії.

Таким чином, заявлений спосіб лікування фебрильної шизофренії має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу. Отримані дані свідчать про ефективність та перспективність використання заявленого способу. Спосіб добре переноситься хворими, не потребує коштовних та дефіцитних ліків; глутаргін в достатній кількості є у аптечній мережі України, доступний за ціною. Яких-небудь побічних ефектів на введення глутаргину, в тому числі алергічних реакцій відмічено не було. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає 207 гривень на 1 хворого. Таким чином, заявлений спосіб корисний для практичної медицини та може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.