



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14403 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/194 (2006.01)
A61P 25/00
A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВІВ ПАРАНОЇДНОЇ ШИЗОФРЕНІЇ

1

(21) u200510868

(22) 17.11.2005

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Терьошина Ірина Федорівна, Рачкаускас Геннадій Стасисович, Фролов Валерій Митрофанович

(73) Терьошина Ірина Федорівна, Рачкаускас Геннадій Стасисович, Фролов Валерій Митрофанович

(57) 1. Спосіб профілактики рецидивів параноїдної шизофренії, що включає введення комбінації психотропних препаратів при наявності клінічної симптоматики передрецидиву, який **відрізняється** тим, що додатково вводять внутрішньовенно препарат з детоксикуючою та антигіпоксантною дією реамберин.

2

2. Спосіб з п. 1, який **відрізняється** тим, що реамберин вводять крапельно зі швидкістю 50-60 крапель за 1 хвилину по 400 мл 2 рази на день з інтервалом 10-12 годин між інфузіями в першу добу та в подальшому - по 400 мл 1-2 рази на день ще 4-6 діб поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що хворим вводять переважно комбінацію тих психотропних препаратів, які були ефективні при лікуванні попереднього рецидиву параноїдної шизофренії, а тривалість введення підбирають індивідуально в залежності від швидкості досягнення стійкої повноцінної ремісії шизофренії.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування та профілактики психічних хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значною розповсюдженістю в сучасних умовах захворюваності на параноїдну шизофренію (ПШ), перед усім серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, та недостатню ефективністю існуючих у теперішній час способів лікування та профілактики рецидивів даного захворювання. Тому у хворих на ПШ захворювання, як правило, має хронічний перебіг, та характеризується частими рецидивами, що значно обмежує працездатність пацієнтів та сприяє розвитку інвалідності. Тому потрібна подальша розробка досить ефективних способів профілактики рецидивів ПШ, що має суттєве значення для клінічної психіатрії.

Існує спосіб профілактики рецидивів ПШ шляхом введення хворим у міжрецидивному періоді психотропних препаратів у мінімальних, так званих підтримуючих дозах, зокрема галоперідолу та циклодолу [Вовин Р.Я., Свердлов Л.С. Методы по проведению противорецидивной терапии больных с эндогенными психическими заболеваниями: Метод, рекомендации. - 3 Л., 1989. - 36с.].

Однак цей спосіб недостатньо ефективний і не забезпечує профілактику рецидивів ПШ у значній кількості хворих, особливо при більш тяжкій, часто рецидивуючій формі даного захворювання. Тому запропоновано проведення диспансерного нагляду за хворими на ПШ у міжрецидивному періоді, та при виникненні клінічних ознак зміну поведінки хворих констатувати стан так званого передрецидиву, та проводити в цей час профілактичне введення галоперідолу та інших психотропних препаратів у терапевтичних дозах [Давтян С.Э. Факторы, влияющие на процесс рецидивирования шизофрении // Журн. невропатологии и психиатрии. - 1992. - Т.92. - Вип.3. - С.155-160].

Цей спосіб більш ефективний, ніж попередній, однак при його використанні в більшості випадків відмічається лише зменшення тяжкості перебігу рецидивів ПШ, хоча вони все ж таки виникають. Тому було запропоновано проводити хворим з наявністю клінічної симптоматики передрецидиву активну профілактику розвитку рецидиву введенням комбінацій психотропних препаратів [Алимов У.Х. Факторы прогноза при приступообразной прогрессирующей шизофрении // Журн. невропатологии и психиатрии. - 2001. - Т.102, №3. - С.22-25]. Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому об-

(19) UA (11) 14403 (13) U

раний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що незважаючи на проведення інтенсивної терапії комбінацією психотропних препаратів при встановленні клінічного стану передрецидиву, у низки хворих на ПШ таки відмічається виникнення рецидивів хвороби. Тому потрібне подальше удосконалення існуючого способу профілактики рецидивів ПШ.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу профілактики рецидивів ПШ, а саме зниження частоти рецидивування хвороби, шляхом додаткового введення пацієнтам з наявністю стану передрецидиву препарату з детоксикуючими та біоенергетичними властивостями реамберину.

Реамберин - це новий препарат для внутрішньовенного введення, що містить у своєму складі сіль бурштинової кислоти (сукцинат натрію) та іони натрію, калію, магнію і хлору. Він володіє детоксикуючими та антигіпоксантами властивостями, знижує рівень ендогенної інтоксикації та ліквідує токсичну енцефалопатію, покращує мікрогемодинаміку тканини мозку, сприяє активації аеробного гліколізу та накопиченню у клітинах головного мозку і крові макроергічних сполук, зокрема АТФ [Реамберин - новий оргопротектор при критических состояниях: Метод, рекомендации. - Днепропетровск, 2004. - 28с.].

Наша пропозиція щодо використання реамберину з метою профілактики розвитку рецидивів ПШ базується на раніше встановлених нами патогенетичних особливостях рецидивів шизофренії, в механізмах формування яких, значна роль належить процесам ендогенної („метаболічної“) інтоксикації та зниженню енергетичного потенціалу клітин, пов'язаного з падінням в них вмісту АТФ [Рачкаускас Г.С. Параноїдна шизофренія: клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі. - Харків; Луганськ: Елтон, 2004. - 432с.], та вперше встановлений нами дослідним шляхом закономірності, що введення хворим на ПШ реамберину в періоді передрецидиву сприяє зниженню проявів „метаболічної“ інтоксикації та збільшує концентрацію АТФ у крові, а в клінічному аспекті - попереджує розвиток рецидивів ПШ. Крім того, нами було встановлено дослідним шляхом, що доцільним є поряд із введенням реамберину використовувати комбінацію саме тих психотропних препаратів, які за даними медичної документації або результатами нагляду за хворими, були ефективними при лікуванні попереднього рецидиву ПШ. Такий індивідуальний підхід зменшує ймовірність виявлення терапевтичної резистентності, та тому також в якомусь ступені покращує результати профілактики розвитку рецидивів шизофренії. Тривалість введення комбінації психотропних препаратів підбирають індивідуально в залежності від досягнутого ефекту, тобто повної ліквідації клінічної симптоматики передрецидиву шизофренії та досягнення стійкої повноцінної ремісії захворювання.

Заявлена нами корисна модель виконується таким чином. При наявності у хворого на ПШ у міжрецидивному періоді хвороби клінічно маніфестної симптоматики передрецидиву, що включає

зміну поведінки хворого, посилення астеничних та депресивних проявів, йому призначають активну профілактику рецидиву шизофренії шляхом введення комбінації психотропних препаратів (галоперидол, циклодол та інш.) виходячи з їхньої ефективності при лікуванні останнього рецидиву ПШ у цього пацієнта (тобто методом індивідуального підбору) та додатково реамберин у вигляді 1,5% розчину по 400мл внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 50-60 крапель за 1 хвилину. Нами дослідним шляхом встановлено найбільш раціональна схема введення реамберину: в першу добу профілактики рецидиву по 400мл 2 рази на добу з інтервалом 10-12 годин між інфузіями, та в подальшому ще 4-6 діб по 400мл 1-2 рази на добу в залежності від досягнутого ефекту. У клінічному плані показникам ефективності запропонованої корисної моделі є зменшення частоти розвитку рецидивів ПШ відносно хворих, які отримують лише психотропні препарати у відповідності зі способом-прототипом. В якості лабораторного критерію, що свідчить про ефективність здійснення способу профілактики рецидивів ПШ у відповідності з запропонованою корисною моделлю можна використовувати аналіз рівня „середніх молекул“ (СМ) у сироватці крові хворих. При ефективності профілактики рецидиву ПШ клінічні симптоми передрецидиву поступово зникають, а вихідний підвищений рівень СМ у крові знижується.

Наш клінічний досвід показує, що введення реамберину добре переноситься хворими, не викликає в них яких-небудь небажаних побічних ефектів, в тому числі алергічних реакцій, та не має протипоказань. Реамберин зареєстрований в Україні в якості фармакологічного препарату та дозволений до використання в клінічній практиці [Наказ МОЗ України №65 від 09.02.2004р., реєстраційне посвідчення №UA/0530/01/04; код препарату АТС В 05Х А31).

При розробці корисної моделі нами було обстежено 2 групи хворих на ПШ з нападopodobно-прогресивним варіантом захворювання (F20.01 відповідно до МКХ-10), які знаходилися на диспансерному обліку у міжрецидивному періоді шизофренії, та в яких експертним шляхом встановлено наявність клінічної симптоматики передрецидиву, що свідчило про високу ймовірність розвитку рецидиву хвороби. Обидві групи чисельністю по 36 осіб у кожній були рандомізовані за віком, статтю та вираженістю симптоматики передрецидиву (стосовно проявів астеничної та депресивної симптоматики). Вік хворих на ПШ в обох групах обстежених складав від 25 до 50 років, чоловіків було 40 та жінок 32. Основна група обстежених отримувала профілактику рецидиву ПШ згідно до запропонованої корисної моделі, а саме введення комбінації психотропних препаратів з їхнім індивідуальним підбором стосовно ефективності при лікуванні останнього рецидиву ПШ та додатково реамберин за схемою, яка описана вище. Пацієнти групи зіставлення отримували також профілактичний курс шляхом введення комбінації психотропних препаратів з їхнім індивідуальним підбором кожному хворому, а замість реамберину - полііонний розчин Рінгера, оскільки йонний склад його відповідає реамберину, та в той же час у роз-

чині Рінгера відсутня головна діюча речовина реамберину - сукцинат натрію, яка і обумовлює основні позитивні фармакологічні ефекти реамберину.

До початку проведення курсу профілактики рецидиву ПШ клінічні прояви стану передрецидиву в обох групах обстежених були одно типовими та характеризувалися змінами поведінки хворого, появою або посиленням астеничної та депресивної симптоматики. Концентрація СМ у сироватці крові

хворих основної групи в цей період складала $(2,05 \pm 0,11)$ г/л, групи зіставлення - $(1,95 \pm 0,12)$ г/л, тобто була в цих обох групах практично однаковою ($P > 0,1$), та суттєво перевищувала відповідний показник норми, а саме $(0,52 \pm 0,03)$ г/л - у 3,94 рази в основній групі ($P < 0,001$) та в 3,75 рази в групі зіставлення ($P < 0,001$). Подальша динаміка концентрації СМ у хворих обох груп представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка концентрації СМ в сироватці крові хворих на ПШ при профілактиці рецидиву захворювання за допомогою запропонованого та відносного способів ($M \pm m$), г/л

Період обстеження хворих на ПШ	Групи хворих на ПШ, які отримували профілактику рецидиву		P ₂
	Запропонований спосіб (n=36)	Відомий спосіб (n=36)	
До початку профілактики рецидиву	$2,05 \pm 0,11$ $P_1 < 0,001$	$1,95 \pm 0,12$ $P_1 < 0,001$	$> 0,05$
Через тиждень з початку профілактики рецидиву	$0,88 \pm 0,03$ $P_1 < 0,01$	$2,52 \pm 0,11$ $P_1 < 0,001$	$< 0,001$
Кратність змін відносно вихідного рівня СМ	$-2,33 \pm 0,05$	$+1,29 \pm 0,03$	0,001

Примітка: показники ступеню розбіжностей відносно норми P₁, відносно відомого способу - прототипу P₂.

З цієї таблиці видно, що в основній групі хворих, яка отримувала профілактику рецидиву шизофренії за допомогою запропонованого способу, протягом першого тижня профілактики рівень СМ у сироватці знизився в середньому в 2,33 рази відносно вихідного рівня, та складав $(0,88 \pm 0,03)$ г/л, що було суттєво нижче ніж у групі зіставлення, яка отримувала профілактику рецидиву шизофренії за допомогою відомого способу-прототипу ($P < 0,001$). Дійсно, за цей період у групі зіставлення концентрація СМ у сироватці крові зросла в середньому в 1,29 рази, тобто була в цілому на 29,2% вище вихідного рівня ($P < 0,05$), в той час як в основній групі, яка отримувала профілактику рецидиву шизофренії за допомогою запропонованого способу, за цей же період наглядно концентрація СМ у сироватці крові зменшилася в середньому в 2,33 рази ($P < 0,001$). Тому якщо до початку проведення профілактики концентрація СМ в обох групах - основній та зіставлення суттєво не відрізнялася ($P > 0,05$), то після завершення курсу профілактичного введення реамберину додатково до психотропних препаратів, в основній групі концентрація СМ була суттєво зниженою відносно вихідного рівня, а в групі зіставлення - помірно підвищувалася, тому кратність розбіжностей між цими двома показниками досягла 2,86 разів ($P < 0,001$).

За даними диспансерного нагляду в основній групі обстежених (яка отримувала профілактику за допомогою запропонованого способу) рецидиви ГПТТ виникли у 3 осіб (8,33%) при їхній помірній клінічній маніфестації та помірному порушенню психічного стану хворих. У групі зіставлення частота розвитку рецидивів шизофренії була суттєво більшою і складала 27,78% (10 осіб з 36), тобто у 3,33 рази частіше ($P < 0,001$).

Отже, отримані дані свідчать, що при застосу-

ванні заявленого способу профілактики рецидивів ПШ, частота їхнього фактичного виникнення знижується в 3,33 рази відносно хворих, які отримували профілактику рецидивів шизофренії за допомогою відомого способу-прототипу (без використання реамберину). За даними диспансерного нагляду було також встановлено, що у більшості хворих основної групи (33 осіб, тобто 91,67%) поряд із зниженням концентрації СМ у крові, клінічна симптоматика передрецидиву поступово зникала, ліквідувалися астеничні та депресивні прояви, формувалася стійка ремісія захворювання.

Отже, отримані дані свідчать, що застосування заявленого способу профілактики рецидивів шизофренії забезпечувало в більшості випадків ліквідацію клінічної симптоматики передрецидиву та досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання. У патогенетичному плані це супроводжувалося зниженням концентрації СМ у крові, що свідчило про ліквідацію синдрому „метаболічної інтоксикації“, виникнення якого, за нашими даними, закономерно для розвитку рецидивів ПШ.

Отже, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу профілактики рецидивів параноїдної шизофренії, його суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу та тому доцільність використання у клінічній практиці. Наведені вище матеріали можуть бути підкріплені наступними прикладами використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий К., 36 років, страждає на ПШ протягом останніх 8 років, має нападopodobно-прогредієнтний варіант клінічного перебігу шизофренії (F 20.01). Неодноразово лікувався в умовах психіатричного стаціонару, остання госпіталізація була 6 місяців тому. Знаходиться на диспансерному обліці з приводу ПШ у психіатра. За даними

родичів хворого протягом останнього тижня загальна поведінка хворого суттєво змінилася: почав ховатися від сусідів по під'їзду та інших осіб, думав про те, що за ним хтось стежить, за цей же період в хворого посилювалися астеничні та депресивні явища, зростає загальна слабкість та нездужання, він став ретельно приховувати їжу, оскільки вважав, що його можуть отруїти. При експертній оцінці загального та психічного стану хворого було констатовано наявність передрецидиву шизофренії. В цей період концентрація СМ у сироватці крові хворого складала 2,04 г/л, тобто відповідала стану перед рецидиву (була вище норми в 3,9 рази).

Виходячи з вказаного, хворому К. було призначено проведення профілактики рецидиву ПШ шляхом введення комбінації психотропних препаратів, які були за даними анамнезу ефективні при лікуванні останнього рецидиву шизофренії, а саме галоперидолу та клопіксолу-акуфаза і додатково інфузії реамберину по 400мл внутрішньовенно в першу добу 2 рази з інтервалом 10 годин між введеннями зі швидкістю 60 крапель у хвилину, та потім по 400мл 1 раз на добу ще 4 дні поспіль. Усього реамберин вводили протягом 5 діб на тлі профілактичного курсу психотропних препаратів. При цьому було встановлено, що до сьомого дня проведення профілактики рецидиву ПШ рівень СМ у сироватці крові знизився в середньому в 2,4 рази відносно вихідного показника та складав $(0,85 \pm 0,03)$ г/л. В клінічному плані відмічено поступове зменшення вираження астеничних та депресивних проявів, загальний та психічний стан хворого покращився, його поведінка поступово нормалізувалася, він припинив ховатися від родичів та сусідів, критично відносився до своєї думки про те, що хтось бажав його отруїти. При подальшому диспансерному нагляді протягом 3 місяців було встановлено, що загальний та психічний стан хворого зберігалися задовільними, астеничні та депресивні прояви зменшилися, поведінка хворого була без суттєвих відхилень. Констатовано наявність стійкої ремісії шизофренічного процесу. Проведення біохімічного обстеження в цей період дозволило встановити концентрацію СМ у сироватці крові в межах 0,82-0,88 г/л, тобто у тих межах, які характерні для хворих на ПШ у стані ремісії; цей показник знизився відносно вихідного рівня в 2,3-2,5 рази.

Отже, з даного прикладу видно, що використання заявленого способу профілактики рецидивів ПШ було ефективним у хворого з клінічними ознаками передрецидиву при введенні реамберину протягом 5 діб поспіль поряд з введенням психотропних препаратів, та забезпечило поступову ліквідацію клінічної симптоматики передрецидиву ПШ та досягнення стійкої ремісії захворювання. В патогенетичному плані відмічено суттєве зниження концентрації середніх молекул у сироватці крові - в середньому в 2,4 рази відносно вихідного рівня, що за нашими даними свідчить про зменшення „метаболічної“ (ендогенної) інтоксикації у хворого, та у лабораторному плані підтверджує досягнення стійкої ремісії шизофренії.

Приклад 2.

Хвора У., 40 років, яка страждає на ПШ протягом останніх 10 років, має за даними медичної

документації нападopodobно-прогредієнтний варіант клінічного перебігу хвороби (F 20.01). За цей період неодноразово лікувалася в умовах психіатричних стаціонарів, остання госпіталізація була 3 місяці тому. Знаходиться на диспансерному обліку з приводу ПШ у лікаря-психіатра. За заявою родичів хворої протягом останніх 10-12 днів її психічний стан суттєво погіршився: стала дуже підозрілою, не відчиняла двері у свою оселю рідним, в тому числі брату та сестрі, почала обсмажувати хліб на газовій плиті, оскільки вважала, що він може бути забруднений мікробами. Тому ж почала ходити тільки у рукавичках, не знімаючи їх і вночі, коли спала, оскільки таким чином бажала захистити себе від інфекції. За останні два тижні так же відмічено суттєве зростання вираження астено-депресивного синдрому, почала виказувати суїцидальні думки.

При експертній оцінці психічного стану хворої було констатовано наявність в неї передрецидиву ПШ. Проведення біохімічного обстеження дозволило встановити підвищення концентрації СМ у сироватці крові до 2,26 г/л, тобто в 4,35 рази відповідно до норми. Це свідчило про наявність в хворій ендотоксикозу, та в патогенетичному плані обумовлювало високу ймовірність розвитку рецидиву хвороби.

Виходячи з вказаних обставин, було проведено профілактику рецидиву ПШ за допомогою заявленого способу. При цьому були призначені психотропні препарати, які за даними медичної документації дали позитивний ефект при лікуванні останнього рецидиву шизофренії в пацієнтки (клопіксол-акуфаз, ридазин), та додатково реамберин по 400мл внутрішньовенно крапельно із швидкістю 60 крапель за 1 хвилину, 2 рази на добу з інтервалом 12 годин між введеннями та в подальшому ще 6 діб (3 доби по 400мл реамберину 2 рази на добу та 3 доби - по 400мл препарату 1 раз на добу).

При клінічному нагляді було встановлено, що при проведенні профілактичного лікування за допомогою психотропних препаратів та реамберину психічний стан хворої У. поступово покращився, вираження астено-депресивного синдрому суттєво зменшилося. На сьомий день лікування вміст СМ у сироватці крові складав 0,89 г/л, тобто знизився в 2,5 рази відносно вихідного рівня. Це свідчило про зменшення проявів ендогенного токсикозу в хворій. При диспансерному нагляді протягом 3 місяців було встановлено, що психічний стан хворої був задовільним, загальна поведінка без суттєвих відхилень, вона критично відносилася до своїх попередніх думок про підвищену можливість до інфікування, вже не виказувала суїцидальних думок. У цей період за даними лабораторного обстеження концентрація СМ у крові складала 0,84-0,88 г/л, тобто була в тих межах, які за нашими даними характерні для хворих на шизофренію в періоді ремісії. Отже, за клініко-лабораторними даними було встановлено поступове зниження в хворій клініко-лабораторних ознак передрецидиву ПШ та досягнення при проведенні профілактичного курсу введення психотропних препаратів та реамберину стійкої ремісії шизофренії. Отже, використання у хворій У. заявленого способу профілактики рецидивів шизофренії було досить ефективним.

Таким чином, заявлений спосіб профілактики рецидивів ПШ патогенетично обґрунтований і клінічно доцільний. Він сприяє суттєвому зниженню частоти рецидивів захворювання в хворих з клінічною симптоматикою передрецидива, тобто у тих випадках, коли ймовірність виникнення рецидиву ПШ дуже висока без проведення засобів його профілактики. За узагальненими даними при використанні заявленого способу профілактики рецидивів ПШ можливість його розвитку знижується в середньому в 3,33 рази при $P < 0,001$ (таблиця 2).

При цьому кратність розбіжностей між співвід-

ношеннях пацієнтів з виникненням та відсутністю рецидивів ПШ склала у основній групі хворих $11,0 \pm 0,8$, тоді як у групі зіставлення - $2,6 \pm 0,2$, тобто була в середньому в 4,23 рази менш ($P < 0,001$). Це свідчить що високу ефективність заявленого способу профілактики рецидивів ПШ та доцільність його використання у клінічній практиці в умовах психіатричних лікарень і диспансерів при здійсненні диспансерного нагляду за хворими з даною патологією.

Таблиця 2

Частота розвитку рецидивів ПШ у хворих з симптоматикою передрецидиву при використанні заявленого або відомого способів профілактики

	Групи хворих на ПШ в залежності від способу профілактики рецидиву захворювання		P
	основна (заявлений спосіб), n=36	зіставлення (відомий спосіб-прототип), n=36	
Кількість хворих з виникненням рецидиву ПШ Кількість хворих з відсутністю рецидиву	$\frac{2}{(8,33 \pm 2,2)\%}$ $\frac{34}{(91,67 \pm 4,5)\%}$	$\frac{10}{(27,78 \pm 3,1)\%}$ $\frac{26}{(72,22 \pm 4,1)\%}$	$<0,001$ $<0,05$
Кратність розбіжностей	$11,0 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,2$	$<0,001$

Примітка: в чисельнику абсолютні показники, в знаменнику відносні в % ($M \pm m$).

Реамберин є в достатній кількості в аптечній мережі України, за ціною він доступний для широкого використання. За отриманими матеріалами та даними медичної літератури цей препарат не викликає небажаних побічних реакцій, у тому числі алергічних, не токсичний та практично не має протипоказань для введення.

Отже, виходячи з ефективності заявленого способу профілактики рецидивів ПШ та його суттєвих переваг відносно відомого способу-прототипу, спосіб, що пропонується, може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній психіатрії.