

МПК\* А 61 К 31/395, А 61 N 1/20

## СПОСІБ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ШИЗОФРЕНІЇ

*i*

Винахід відноситься до медицини, а саме до психіатрії, і може бути використаний для інтенсивної терапії шизофренії.

Відомий спосіб інтенсивної терапії шизофренії, котрий включає пероральний і парентеральний прийом високих доз психотропних засобів, в тому числі £' за методикою "швидкої транквілізації", на протязі тривалого курсу лікування (Психиатрия: Пер. с англ./Под ред. Р.Шейдера- М. : Практика,1998.- С.395-425) .

Недоліком відомого способу є велика тривалість курсу лікування, що зумовлено недостатньою терапевтичною активністю, появою небажаних побічних реакцій і ускладнень, великою тривалістю психотичного періоду хвороби, а також відсутністю можливості швидко нарощувати концентрацію галоперідолу і амітриптиліну безпосередньо в заінтересованих структурах головного мозку.

Відомий також спосіб інтенсивної терапії шизофренії, котрий включає комбіноване використання психотропних засобів і перемінного електричного струму, зокрема, галоперідолу і електросудомної терапії (Клиническая психиатрия/Бачериков Н.Е., Михайлова К.В., Гавенко

В.Л. и др. Под ред. проф. Н. Е.Бачерикова. - К. : Здоровья, 1989.-С.108-133, 319-361).

Недоліком способу є велика тривалість курсу лікування, що зумовлено недостатньою терапевтичною активністю, високою частотою небажаних побічних реакцій і ускладнень (болі в м'язах, особливо скулових, пошкодження зубів, губ та язика, опіки шкіри, вивихи та підвивихи суглобів, тріщини і переломи хребців, поява спорадичних випадків на протязі першого року після лікування, бронхопневмонії, зупинка серця і смерть), великою тривалістю психотичного періоду хвороби, а також відсутністю можливості швидко нарощувати концентрацію галоперідолу і амітриптиліну безпосередньо в заінтересованих структурах головного мозку.

Найбільш близьким по технічній суті і досягаемому результату до заявленого є спосіб інтенсивної терапії шизофренії, котрий включає пероральний прийом галоперідолу і використання на цьому фоні трансорбітального електрофорезу галоперідолу (Лечение психических расстройств различной этиологии: Уч. пособие/Под ред. Н.Е.Бачерикова, П.Т.Петрюка. - Х.: Основа, 1995.- С. 124-126).

Недоліком способу є велика тривалість курсу лікування, що зумовлено недостатньою терапевтичною активністю із-за відсутності можливості комплексно впливати на психопатологічну симптоматику, використовуючи галоперідол і амітриптилін, появою небажаних побічних реакцій і ускладнень, великою тривалістю психотичного періоду хвороби, а також відсутністю можливості швидко нарощувати концентрацію галоперідолу і амітриптиліну безпосередньо в заінтересованих структурах головного мозку.

Технічний результат винаходу полягає в скороченні терміну лікування за рахунок підвищення терапевтичного ефекту.

Технічний результат досягається тим, що згідно винаходів додатково на протязі 4 днів на фоні попереднього двотижневого перорального прийому

галоперідолу і амітриптиліну через 30 хв після ранкового перорального їх прийому проводять лікування методом "швидкої транквілізації" - часте (через 1-4 год) внутрішньом'язеве введення галоперідолу і амітриптиліну до покращення стану при добових дозах від середніх до високих з подальшим проведенням одночасного трансorbitального електрофорезу 0,5% розчину галоперідолу і 1% розчину амітриптиліну, використовуючи при цьому два різних очних електроди, з постійним збільшенням сили струму від 2 до 4 мА, його щільності від 0,03 до 0,05 мА/см<sup>2</sup>, тривалості процедури від 25 до 30 хв при курсі лікування 15 щоденних процедур.

Використання галоперідолу і амітриптиліну для проведення інтенсивної терапії шизофренії відомо, але невідомо максимально швидке нарощування їх концентрації в заінтересованих структурах головного мозку шляхом їх додаткового внутрішньом'язевого введення методом "швидкої транквілізації" на фоні поререднього двотижневого їх перорального прийому і подальшого проведення одночасного трансorbitального електрофорезу галоперідолу і амітриптиліну. Проведення одночасного трансorbitального електрофорезу галоперідолу і амітриптиліну співпадає з максимальною їх концентрацією в плазмі крові внаслідок їх перорального і парентерального прийомів (за методикою "швидкої транквілізації"), отже, з найбільш вираженою їх дією.

Механізм дії галоперідолу зв'язують з блокадою допамінових рецепторів, з центральною альфа-адреноблокуючою дією, а також з порушенням зворотнього нейронального захвату і депонування норадреналіну. Амітриптилін є інгібітором зворотнього нейронального захвату медіаторних моноамінів, йому притаманні холінолітична активність і сильна тимолептична дія в поєднанні з вираженим седативним ефектом.

При цьому, під впливом постійного струму в організмі створюються умови для підвищення ефекту дії препаратів: виникають електрохімічні процеси в

біологічних клітинах, що збільшує проникливість клітинних мембран, умови для потенціювання та пролонгування дії препаратів. Це сприяє швидкому поступленню галоперідолу і амітриптиліну в головний мозок і спинномозкову рідину, вибіркового накопиченню їх в сенсомоторних областях мозку з центральними гангліями, гіпоталамічній області, продовговатому, задньому і середньому мозку, тобто в заінтересованих структурах, які мають відношення до патогенетичних ланок шизофренії. Разом з цим, дія галоперідолу і амітриптиліну відбувається при сприятливо змінній реактивності нервової системи під впливом постійного струму, що значно порідшує появу небажаних побічних реакцій. Все це сприяє скороченню терміну лікування за рахунок підвищення терапевтичного ефекту.

Заявлений спосіб здійснюється слідуючим чином.

Хворий приймає щоденно тричі о 8, 14 та 20 год галоперідол усередину в таблетках в дозі від 3 до 30 мг/доб і амітриптилін від 7,5 до 25,0 мг/доб. Через 30 хв після ранкового перорального їх прийому на фоні попереднього двотижневого перорального прийому галоперідолу і амітриптиліну проводять лікування методом "швидкої транквілізації" - часте (через 1-4 год) внутрішньом'язеве введення галоперідолу і амітриптиліну до покращення стану при добових дозах від середніх до високих з подальшим проведенням одночасного трансorbitального електрофорезу галоперідолу і амітриптиліну за очно-потиличною методикою. Для цього очниці при закритих очах заповнюють вологою ватою, потім кладуть матер'яні прокладки діаметром по 4 см, попередньо змочені 1-2% розчином молочної кислоти до рН 2,8-3,0. На праву очницю наносять разову дозу галоперідолу (0,5%-1,0%), на ліву - разову дозу амітриптиліну (1%-2,0%), розведених в дистильованій воді. Очні електроди з'єднують з позитивним полюсом. Другий електрод із прокладкою 6 x 8 см, змоченою фізіологічним розчином, розміщують на потилицю і з'єднують з негативним полюсом джерела струму. Процедури проводять при

постійному збільшенні сили струму від 2 до 4 мА, його щільності від 0,03 до 0,05 мА/см<sup>2</sup>, тривалості процедури від 25 до 30 хв при курсі лікування 15 щоденних процедур.

Дані параметри вибрані дослідним шляхом у зв'язку з тим, що при їх використанні виявлявся найвищий терапевтичний ефект.

При цьому, добова доза перорально і парентерально прийнятого галоперідолу складає від 10 до 50 мг, амітриптиліна – від 100 до 300 мг. Як правило, 4-6 ін'єкцій, згаданих засобів визивають потрібний психотропний ефект. Одночасний трансорбітальний електрофорез галоперідолу і амітриптиліну проводять через 20-40 хв після останніх їх внутрішньом'язових ін'єкцій.

Парентеральне введення галоперідолу і амітриптиліну методом "швидкої транквілізації" припиняють через 4 дні після того, як настає редукція депресивно-параноїдної симптоматики. Одночасний трансорбітальний електрофорез галоперідолу і амітриптиліну продовжують проводити щоденно в першій половині дня на фоні їх перорального прийому, через 4 год після ранкового їх прийому.

Спосіб протипоказаний при індивідуальній непереносимості струму, мокрій екземі в місцях накладання електродів, різькому порушенні больової та температурної чутливості, злоякісних новоутвореннях, паркінсонізмі, порушеннях серцевого ритму в поєднанні з частими судинними кризами, серцево-судинною недостатністю ІІБ-ІІІ ст. та гострими порушеннями мозкового кровообігу, глаукомі і пригніченні функції кісткового мозку.

Спосіб використаний нами у 32 різностатевих праворуких хворих шизофренією параноїдною переважно з депресивно-параноїдним синдромом із середньою тривалістю захворювання 4,4 років у віці від 20 до 50 років з безперервним та шубоподібним перебігом, котрі виявляли ознаки терапевтичної резистентності. Позитивний результат отримано у 25 хворих, невизначений у 7 хворих, що підтверджується вірогідними клініко-

психопатологічними, патопсихологічними та електрофізіологічними даними.

Приклад 1. Хворий В., 42 років. Діагноз: шизофренія параноїдна, безперервний перебіг, рецидив. Хворіє 6 років, 5 разів лікувався стаціонарно в міській психіатричній лікарні, інвалід III групи, працює автомеханіком, останній раз лікувався стаціонарно з 05.09.98р. по 30.10.98р. у зв'язку із різким рецидивом депресивно-параноїдної симптоматики. До застосування заявленого способу лікування у хворого відмічалась терапевтична резистентність.

Хворий приймав щоденно тричі по 8,14 та 20 год галоперідол усередину в таблетках в дозі 15 мг/доб і амітриптилін 150 мг/доб. Через 30 хв після ранкового перорального їх прийому на фоні попереднього двотижневого перорального прийому галоперідолу і амітриптиліну проводили лікування методом "швидкої транквілізації" - часте (через 1,5 год) внутрішньом'язеве введення галоперідолу і амітриптиліну до покращення стану при добових дозах від середніх до високих з подальшим проведенням одночасного трансорбітального електрофорезу галоперідолу і амітриптиліну за очно-потиличною методикою. Для цього очниці при закритих очах заповнювали вологою ватою, потім клали матер'яні прокладки діаметром по 4 см, попередньо змочені 1-2% розчином молочної кислоти до рН 2,8-3,0. На праву очницю наносили разову дозу галоперідолу (0,5%-1,0) на ліву - разову дозу амітриптиліну (1%-2,0), розведених в дистильованій воді. Очні електроди з'єднували з позитивним полюсом. Другий електрод із прокладкою 6 x 8 см, змоченою фізіологічним розчином, розміщували на потилицю і з'єднували з негативним полюсом джерела струму. Процедури проводили при постійному збільшенні сили струму від 2 до 4 мА, його щільності від 0,03 до 0,05 мА/см<sup>2</sup>, тривалості процедури від 2 5 до 30 хв при курсі лікування 15 щоденних процедур.

Дані параметри вибрані дослідним шляхом у зв'язку з тим, що при їх використанні виявлявся найвищий терапевтичний ефект.

При цьому, добова доза прийнятого перорального і парентерального галоперідолу складала 35 мг, амітриптиліну - 230 мг. 4 інфекції згаданих засобів визивали потрібний психотропний ефект. Одночасний трансорбітальний електрофорез галоперідолу і амітриптиліну проводили через 2 0-4 0 хв після останніх їх внутрішньом'язевих ін'єкцій.

Парентеральне введення галоперідолу і амітриптиліну методом "швидкої транквілізації" припиняли через 4 дні після того, як наступала редукція депресивно-параноїдної симптоматики. Одночасний трансорбітальний електрофорез галоперідолу і амітриптиліну продовжували проводити щоденно в першій половині дня на фоні їх перорального прийому, через 4 год після ранкового їх прийому.

Дані лікувальні процедури хворий переніс добре, побічних реакцій і ускладнень не відмічалось.

Внаслідок лікування наступило покращення стану хворого - перестав виказувати маячні ідеї отруєння і переслідування, відчувати страх, перестав бути підозрілим, виявляти слухові псевдогалюцинації, нормалізувався настрій, зникли напруженість, тривожність, суїцидальні думки, покращився сон і апетит, став більш товариським і прихильнішим до рідних, почав включатися в трудові процеси, користуватися лікувальними відпустками, однак утримується поміркований астеничний синдром.

Покращення стану хворого підтверджувалось вірогідними клініко-психопатологічними, патопсихологічними та електрофізіологічними даними.

Таким чином, додаткове введення галоперідолу і амітриптиліну методом "швидкої транквілізації" і подальшого одночасного трансорбітального електрофорезу галоперідолу і амітриптиліну привело до максимально швидкого нарощування концентрації даних препаратів безпосередньо в заінтересованих структурах головного мозку, зменшення

резистентності до психофармакотерапії, порідшення побічних реакцій і ускладнень, скорочення тривалості психотичного періоду хвороби і терміну лікування за рахунок підвищення терапевтичного ефекту.

Приклад 2. Хворий К., 59 років. Діагноз: шизофренія параноїдна, безперервний перебіг, рецидив. Хворіє 23 роки, більше 13 разів лікувався стаціонарно в міській психіатричній лікарні, інвалід II групи, останній раз лікувався стаціонарно з 12.05.98р. по 10.07.98р. у зв'язку з різьким рецидивом тривожно-параноїдної симптоматики. До застосування заявленого способу лікування у хворого відмічалась терапевтична резистентність.

Хворий приймав щоденно тричі по 8,14 та 20 год галоперідол усередину в таблетках в дозі 15 мг/доб і амітриптилін 150 мг/доб- Через 30 хв після ранкового перорального прийому галоперідолу і амітриптиліну проводили лікування методом "швидкої транквілізації" з подальшим проведенням одночасного трансорбітального електрофорезу галоперідолу і амітриптиліну за очно-потиличною методикою, що описані вище у прикладі 1. Побічних реакцій і ускладнень у хворого не відмічалось.

Внаслідок лікування наступило покращення стану хворого - перестав виказувати маячні ідеї ставлення і переслідування, зникли напруженість, тривожність, страх, явища психічного автоматизму, агресивність, став підкорятися режиму відділення, більш товариським, однак багато палить і виявляє астено-апатичний синдром, із-за чого бездіяльний, нічим не цікавиться і не включається в трудові процеси, що вказує на наявність давно сформованого дефектного стану.

Покращення стану хворого підтверджувалось вірогідними клініко-психопатологічними, патопсихологічними та електрофізіологічними даними.

Таким чином, додаткове введення галоперідолу і амітриптиліну методом "швидкої транквілізації" і подальшого одночасного трансорбітального



електрофорезу галоперідолу і амітриптиліну привело до максимально швидкого нарощування концентрації даних препаратів безпосередньо в заінтересованих структурах головного мозку, зменшення резистентності до психофармакотерапії, порідшення побічних реакцій і ускладнень, скорочення тривалості психотичного періоду хвороби і терміну лікування за рахунок підвищення терапевтичного ефекту.

Як видно із прикладів здійснення, заявлений спосіб інтенсивної терапії дієздатний і ефективний.

В порівнянні зі способом-прототипом заявлений спосіб інтенсивної терапії шизофренії сприяє швидкій редукції психопатологічних розладів, формуванню повної і стійкої ремісії, дає можливість швидко нарощувати концентрацію галоперідолу і амітриптиліну безпосередньо в заінтересованих структурах головного мозку шляхом їх додаткового введення методом "швидкої транквілізації" і подальшого одночасного трансорбітального електрофорезу галоперідолу і амітриптиліну, що дозволяє зменшувати резистентність до психофармакотерапії і термін лікування на 7 днів за рахунок підвищення терапевтичного ефекту.

Спосіб-прототип дозволяє добитися позитивного ефекту тільки у 69,1% хворих, заявлений спосіб інтенсивної терапії шизофренії дав позитивний ефект у 78,1% хворих.

Таким чином, заявлений спосіб в порівнянні із прототипом перевищує терапевтичну ефективність на 9%, що дає можливість скорочувати термін лікування.