

УДК 616.895.4-092:612.012.1.015

© Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Височин Є.В., 2011

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ РЕАМБЕРИНУ ТА ЦИКЛОФЕРОНУ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ (ЦАМФ ТА ЦГМФ) У КРОВІ ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО НЕЙРОЛЕПТИКІВ

Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Височин Є.В.

ДЗ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків; ДЗ «Луганський державний медичний університет»; Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня

Вступ. У сучасних умовах шизофренія (ШЗ) має важливе медичне і соціальне значення, що пов'язано з широким розповсюдженням цього ендегенного психозу, частота якого в загальній популяції населення економічно розвинених країн складає від 1 до 3%, хронічним перебігом захворювання, збереженням дефекту психічного статусу після ліквідації гострих психічних розладів, який може істотно обмежувати загальну працездатність і професійну придатність пацієнтів, знижувати їх якість життя [7, 23]. Проблема терапевтичної резистентності (ТР) при шизофренії є одним з найбільш актуальних питань сучасної світової психіатрії, частота формування котрої досягла за даними різних авторів від 30 до 35% серед хворих, госпіталізованих до психіатричних стаціонарів та неухильно зростає [6]. Тому проблема подолання ТР до нейролептиків вельми актуальна для практики роботи психіатра. В результаті багатовисліджень було встановлено, що в механізмах формування ТР у хворих ШЗ суттєве місце займають істотні порушення з боку показників імунного та метаболічного гомеостазу [9, 18, 24], що послужило підставою для застосування в комплексі лікування пацієнтів з наявністю ТР препаратів, спроможних до корекції цих патологічних станів з метою подолання резистентності до нейролептиків при параноїдній ШЗ (ПШ). При розробці раціональних підходів до подолання ТР до нейролептиків у хворих на ПШ нашу увагу привернула можливість застосування комбінації метаболічно активного препарату реамберину та імунотропного засобу циклоферону.

Раніше нами були детально проаналізовані механізми фармакологічної дії циклоферону та перспективи його використання в психіатрії та наркології [19]. Було також встановлено доцільність використання сучасного детоксикуючого препарату реамберину в клінічній психіатрії і наркології [11]. В подальшому проведена оцінка ефективності циклоферону в комбінації з реамбериним при фебрильній шизофренії [2], в корекції синдрому гіпоенергетизма у хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків [4], а також встановлено перспективність застосування реамберину в корекції метаболічних розладів при лікуванні хворих на ПШ [8], а також профілактики розвитку подальших рецидивів ПШ [15]. В результаті цієї серії робіт було встановлено ефективність комбінації реамберину і циклоферону в лікуванні хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків [21]. Внаслідок цього цікавим є детальне вивчення механізмів лікувальної дії вказаної комбінації препаратів при різних клінічних формах ШЗ, а також фармакологічної дії на окремі ланки метаболічного гомеостазу.

Відомо, що за останні роки встановлена важ-

лива біологічна роль циклічних нуклеотидів (ЦН), а саме цАМФ та цГМФ в регуляції метаболічних процесів [17], а також клінічне значення ЦН при різноманітних патологічних процесах [16]. Зокрема встановлена роль ЦН в імунорегуляції та її вплив на показники імунного статусу здорової та хворої людини [12]. Однак стосовно хворих на ШЗ дане питання є ще недостатньо вивченим. Тому ми вважали доцільним проаналізувати показники системи ЦН у хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків, в тому числі при застосуванні в комплексі лікувальних заходів комбінації реамберину та циклоферону.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота здійснювалася відповідно до сумісного комплексного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України» (Харків) та ДЗ «Луганський державний медичний університет» і представляє собою фрагмент теми НДР: «Імуно-метаболічні аспекти патогенезу шизофренії та розробка раціональних способів лікування і реабілітації хворих з даною патологією» (№ держреєстрації 0106U003363).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації реамберину та циклоферону на рівень ЦН (цАМФ, цГМФ) у крові хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків.

Матеріали і методи дослідження. Під спостереженням знаходилося 73 хворих з діагнозом ПШ та наявністю в них ТР до нейролептиків. При цьому наявність ТР до нейролептиків констатувалася в тих випадках, коли впродовж 2 місяців і більш при здійсненні адекватно підібраної психофармакотерапії із застосуванням сучасних нейролептиків був повністю відсутній або відмічався лише у край незначний клінічно видимий терапевтичний ефект лікування [6]. При цьому обов'язково враховували також реальні можливості максимальної курабельності хворого залежно від конкретного клініко-патогенетичного варіанту перебігу ПШ [5]. Серед обстежених було 47 чоловіків (64,4%) та – 26 жінок (35,6%). ПШ з безперервно-прогресивним варіантом клінічного перебігу захворювання (F20.00 відповідно до МКХ-10) була діагностована у 33 хворих (45,2%); нападopodobно-прогресивний варіант перебігу ПШ (F20.01) мав місце у 40 пацієнтів (54,8%), що спостерігалися. Усі обстежені хворі на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків були розподілені на 2 групи, рандомізовані за статтю, віком, клінічним варіантом перебігу ШЗ і провідним психопатологічним синдромом. Пацієнти основної групи (37 осіб) додатково до нейролептиків отримували комбінацію реамберину та циклоферону, хворі групи зіставлення (36 осіб) лікувалися лише традиційними препаратами.

Реамберин призначали внутрішньовенно у вигляді інфузій по 400 мл 2 рази на добу перші 1-2 дні, та в подальшому по 400 мл 1 раз на добу ще 3-5 днів поспіль (усього від 5 до 7 днів). Циклоферон вводили внутрішньом'язово у вигляді 12,5% розчину по 2 мл 1 раз на день впродовж 5 днів поспіль, далі здійснювали ще 10 ін'єкцій препарату по 2 мл через день. Потім впродовж 30-40 днів хворим вводили підтримуючу дозу циклоферону – по 2 мл 12,5% розчину 1 раз на 3 дні, або ж циклоферон призначали в таблетованій формі – по 100 мг препарату усередину 2 рази на тиждень протягом 1–2 місяців поспіль. В ході лікування за допомогою реамберину та циклоферону психотропні препарати призначалися хворим відповідно до діагнозу і варіанту клінічного перебігу ПШ в середньотерапевтичних дозах [7], однотипово у хворих обох груп.

Реамберин – інфузійний препарат з детоксуючою, антигіпоксичною, антиоксидантною, гепато-, нефро- та кардіопротекторною дією [1]. Головний фармакологічний ефект реамберину обумовлений наявністю у його складі 1,5% солі бурштинової кислоти – сукцинату натрію, яка спроможна посилити компенсаторну активацію аеробного гліколізу, активувати метаболічні процеси у циклі Кребса, та внаслідок цього збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – АТФ та креатинфосфату [10]. Реамберин спроможний активувати антиоксидантну систему ферментів та гальмувати процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), проявляти мембраностабілізуючу дію, і тому він є цитопротектором [11]. Встановлено позитивний вплив реамберину на показники енергетичного обміну та ферментний спектр у хворих ПШ з наявністю ТР до нейролептиків [8, 15]. Реамберин зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/0530/01/01) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 65 від 09.02.2004 р. [10].

Циклоферон – низькомолекулярний індуктор ендогенного інтерферону, що визначає широкий спектр його біологічної активності (протівірусної, імуномодулюючої, протизапальної, антипроліферативної, протипухлинної) [3, 13]. Препарат індукує високі титри α -, β - та γ -інтерферону в органах і тканинах, що містять лімфоїдні елементи, проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр [13]. Імуномодулюючий ефект циклоферону виражається в активації фагоцитозу, природних кілерних клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів і корекції імунного статусу організму при імунодефіцитних станах різного походження. Циклоферон ефективний відносно вірусів кліщового енцефаліту, грипу, гепатитів, герпесу, цитомегаловірусу, вірусу імунодефі-

циту людини, ентеровірусів. Встановлена ефективність препарату в комплексній терапії гострих і хронічних бактеріальних та вірусних інфекцій а також як компонента імунотерапії. Крім того, циклоферон спроможний пригнічувати аутоімунні реакції, володіє протизапальним і знеболюючим ефектами [19]. Препарат добре проникає у кров з місця введення, циркулює в організмі у вільному і/або зв'язаному з білками стані та виводиться переважно нирками [13]. Циклоферон зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/7671/01/01) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 22 від 22.01.2008 р. [20].

Оцінка продуктивних і вторинних негативних розладів в обстежених хворих проводилася за шкалою PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [25], вираженість психозу і результативність його купірування оцінювалася за шкалою глобального клінічного враження CGI [5].

Крім загальноклінічного обстеження усім хворим, що були під наглядом, проводили також вивчення стан показників циклічних нуклеотидів – цАМФ, цГМФ в крові радіоімунним методом з використанням стандартних комерційних наборів виробництва фірми «Amersham» (Великобританія) [17].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Core i7 3,0 GHz за допомогою дисперсійного аналізу багаточинника з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2010, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica [14]. При цьому оцінка ефективності комбінації реамберину та циклоферону здійснювалася, виходячи з основних принципів застосування статистичних методів в клінічних випробуваннях препаратів [19].

Отримані результати та їх аналіз. Всі обстежені хворі перебували в умовах спеціалізованого психіатричного стаціонару та їх стан характеризувався достатньою гостротою психозу (сума балів за шкалою PANSS в середньому в обох групах хворих була вище 100 балів) з вираженим психомоторним збудженням та агресивністю. За шкалою SGI в обох групах переважали хворі з вираженими психічними розладами. У всіх пацієнтів на момент початку терапії спостерігалася загострення параноїдної, в першу чергу, галюцинаторно-маячної симптоматики (включаючи вербальні псевдогалюцинації та розгорнені психічні автоматизми), необхідність купірування якої явилася приводом до госпіталізації.

При вивченні стану ЦН у пацієнтів основної групи та групи зіставлення встановлено, що в обох цих групах до початку лікування мали місце суттєві зсуви рівня цАМФ та цГМФ (табл. 1)

Таблиця 1. Рівень ЦН у крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих ПШ з ТР		Р
		основна (n=37)	зіставлення (n=36)	
цАМФ, нмоль/л	12,06 \pm 0,31	29,3 \pm 0,7***	30,1 \pm 1,1***	>0,05
цГМФ, нмоль/л	5,2 \pm 0,04	8,1 \pm 0,4**	8,4 \pm 0,45**	>0,05
цАМФ/цГМФ	2,3 \pm 0,13	3,6 \pm 0,05**	3,6 \pm 0,06**	>0,05

Примітка: в таблиці 1 і 2 достовірність відмінностей у порівнянні з нормою: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$. Стопчик Р – вірогідність розбіжностей між основною групою і групою зіставлення.

Так, в основній групі хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування цАМФ складав (29,3 \pm 0,7) нмоль/л, що було вище за норму в

2,42 рази ($P < 0,001$). цГМФ у осіб основної групи був збільшений до початку лікувальних заходів в середньому 1,58 рази і дорівнював (8,2 \pm 0,4)

нмоль/л. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ внаслідок такого зростання показників був підвищеним в середньому в 1,58 рази та складав $3,6 \pm 0,05$ при нормі $2,3 \pm 0,13$. В групі зіставлення до початку лікування показник цАМФ складав в середньому ($30,1 \pm 1,1$) нмоль/л, що було вище норми в 2,49 рази ($P < 0,001$), цГМФ – в 1,61 рази і дорівнювало ($8,4 \pm 0,45$) нмоль/л ($P < 0,001$). Коефіцієнт цАМФ/цГМФ до початку проведення лікувальних заходів у осіб групи зіставлення складав в середньому $3,6 \pm 0,06$, що перевищувало норму в 1,57 рази. Можна вважати, що отримані зміни в системі ЦН стосовно їх рівня відображають певного ступеню порушення щодо зрілості лімфоцитів (рис. 1).

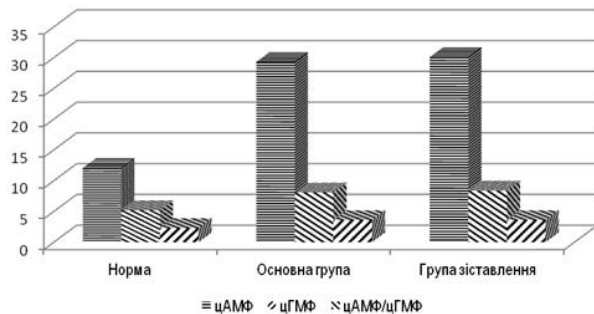


Рис. 1. Концентрація ЦН у крові хворих на ПШ з ТР до початку лікування.

Після проведеного лікування у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків основної групи відзначалася суттєва позитивна динаміка як з боку клінічної картини, так і стосовно проаналізованих імунологічних показників. Аналіз отриманих даних після завершення основного курсу лікування дозволив встановити, що використання

циклоферону сприяє покращенню клінічних та лабораторних показників. До закінчення курсу лікування зниження рейтингу за шкалою PANSS у пацієнтів основної групи склало 25%. Позитивний ефект після проведеного лікування був зареєстрований у 30 (81,1%) хворих, які були включені в основну групу та додатково отримували циклоферон. Застосування даної комбінації препаратів сприяло у більшому ступені впливу на позитивну, ніж негативну симптоматику. В основній групі хворих на ПШ з ТР до нейролептиків редукція балів позитивних симптомів складала по PANSS на момент закінчення курсу терапії 53%, а відповідно негативних симптомів – 34%. У групі зіставлення з 36 хворих, у 8 пацієнтів (22,2%) було зареєстровано навіть клінічне погіршення загального психопатологічного стану, відмічене і за шкалою CGI. При аналізі клініко-психопатологічних даних було встановлено, що у 3 з цих пацієнтів погіршення наступило внаслідок посилення галюцинаторно-параноїдної симптоматики і у 2 хворих визначалося різке наростання тривоги. Рівень тяжкості психотичного стану за шкалою CGI у хворих в основній та групі зіставлення до початку лікування склав 6,02 і 6,03 відповідно. Лікування із застосуванням циклоферону знизило інтенсивність психотичних розладів у хворих основної групи в середньому до рівня ($3,5 \pm 0,4$) балів, а в групі зіставлення в ході лікування цей показник знизився лише до ($5,5 \pm 0,3$) балів ($p < 0,05$).

Після проведеного курсу лікування у хворих основної групи (які додатково отримували комбінації реамберину та циклоферону) відмічалася позитивна динаміка з боку вивчених нами показників (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень ЦН у крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих ПШ з ТР		Р
		основна (n=37)	зіставлення (n=36)	
цАМФ, нмоль/л	$12,06 \pm 0,31$	$14,6 \pm 0,35$	$21,3 \pm 0,9^{**}$	$< 0,05$
цГМФ, нмоль/л	$5,2 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,15$	$7,1 \pm 0,18^{**}$	$< 0,05$
цАМФ/цГМФ	$2,3 \pm 0,13$	$2,7 \pm 0,08$	$3,0 \pm 0,07^{**}$	$< 0,05$

У хворих основної групи після проведеного лікування показник цАМФ знизився в 2 рази відносно вихідного показника та дорівнював в середньому ($14,6 \pm 0,35$) нмоль/л, що вірогідно від норми не відрізнялося ($P > 0,1$). Показник цГМФ в цей період обстеження складав ($5,4 \pm 0,15$) нмоль/л, що було нижчим за вихідний показник в 1,5 рази та також вірогідно від норми не відрізнялося. Внаслідок цього коефіцієнт цАМФ/цГМФ дорівнював $2,7 \pm 0,08$, знизившись у порівнянні з вихідним значенням в 1,33 рази. В групі зіставлення показник цАМФ в динаміці лікування знизився в 1,42 рази відносно вихідного показника та складав ($21,3 \pm 0,9$) нмоль/л, що було вище за норму в 1,46 рази ($P < 0,01$). Показник цГМФ у осіб групи зіставлення, що отримували лише загальноприйняте лікування, дорівнював на момент завершення терапії ($7,1 \pm 0,18$) нмоль/л, знизившись в 1,18 рази, але все ще був вірогідно вище за норму в 1,37 рази ($P < 0,01$). Коефіцієнт цАМФ/цГМФ внаслідок такого незначного зниження показників цАМФ та цГМФ також був вищим за норму в 1,3 рази та дорівнював $3,0 \pm 0,07$ (рис. 2).

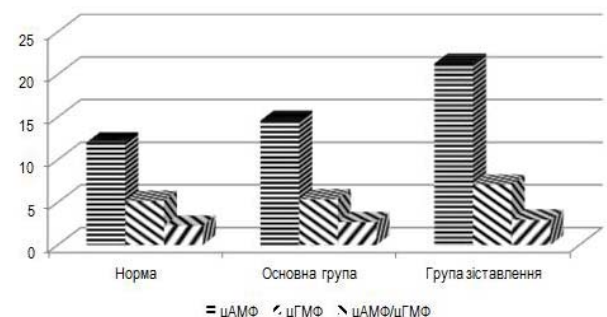


Рис. 2. Концентрація ЦН у крові хворих на ПШ з ТР після лікування.

Таким чином, використання в комплексі лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків імуно-тропного засобу циклоферону в комбінації з метаболічно активним препаратом реамбериним патогенетично обґрунтовано, оскільки сприяє нормалізації цАМФ та цГМФ. Отже, отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним застосування комбінації імуно-тропного засобу циклоферону та метаболічно

активного препарату реамберину в комплексі лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків.

Висновки:

1. Стан обстежених хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків характеризувався значною гостротою психозу (сума балів за шкалою PANSS в середньому в обох групах хворих була вище 100 балів) з вираженим психомоторним збудженням та агресивністю. За шкалою SGI в обох групах переважали хворі з вираженими психічними розладами. У всіх пацієнтів на момент початку терапії спостігалася загострення параноїдної, в першу чергу, галюцинаторно-маячної симптоматики (включаючи вербальні псевдогалюцинації та розгорнені психічні автоматизми), необхідність купірування якої явилася приводом до госпіталізації.

2. У хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків до початку проведення лікування мали місце суттєві зсуви з боку вмісту ЦН у крові. Так, цАМФ в основній групі хворих у цей період обстеження перевищував норму в середньому в 2,42 рази, у пацієнтів групи зіставлення – в 2,49 рази, цГМФ – у пацієнтів основної групи в середньому в 1,58 рази, у коефіцієнт цАМФ/цГМФ – в 1,58 рази. В групі зіставлення до початку проведення лікування показник цАМФ складав $30,1 \pm 1,1$ нмоль/л, що було вище норми, цГМФ – в 1,61 рази і дорівнювало $8,4 \pm 0,45$ нмоль/л. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ складав в середньому $3,6 \pm 0,06$, що перевищувало норму в 1,57 рази.

3. Аналіз отриманих клінічних даних після проведеного лікування показав, що включення до терапевтичного комплексу комбінації циклоферону та реамберину позитивно впливає на психопатологічний стан хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків. До закінчення курсу лікування зниження рейтингу за шкалою PANSS у пацієнтів основної групи склало 25%. Позитивний ефект після проведеного лікування був зареєстрований у

30 (81,1%) хворих, які були включені в основну групу та додатково отримували реамберин та циклоферон.

4. Включення до комплексу лікування хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків комбінації імунотропного засобу циклоферону та метаболічно активного препарату реамберину сприяє майже повної нормалізації показників ЦН. Так, у пацієнтів, які додатково отримували циклоферон та реамберин, цАМФ знизився в 2,0 рази відносно вихідного показника та досягав верхньої межі норми, цГМФ в цей період обстеження складав $5,4 \pm 0,15$ нмоль/л, що вірогідно від норми не відрізнялося, коефіцієнт цАМФ/цГМФ дорівнював $2,7 \pm 0,08$, що практично дорівнювало нормі.

5. У хворих групи зіставлення, які отримували загальноприйняте лікування, відмічалася позитивна динаміка з боку вивчених нами показників, але суттєво менша, ніж у пацієнтів основної групи. Так, в осіб, що склали групу зіставлення, на момент завершення курсу лікування, цАМФ знизився в 1,42 рази відносно вихідного показника та складав $21,3 \pm 0,9$ нмоль/л, що було вище за норму в 1,77 рази, цГМФ – в 1,18 рази і дорівнював $7,1 \pm 0,18$ нмоль/л, що було вірогідно вище за норму в 1,37 рази, коефіцієнт цАМФ/цГМФ складав $3,0 \pm 0,07$, що було вищим за норму в 1,3 рази.

6. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим включення комбінації реамберину та циклоферону до лікувального комплексу у хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків. Перспективою подальших досліджень можна вважати вивчення інших механізмів фармакологічної дії комбінації реамберину та циклоферону, зокрема вплив цих препаратів на показники аденілової системи крові хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків, що буде характеризувати динаміку показників енергетичного метаболізму.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина / В.В. Афанасьев. - СПб., 2005. - 48 с.
2. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів, макрофагальної фагоцитуючої системи та концентрація «середніх молекул» у крові хворих на фебрильну шизофренію при застосуванні реамберину та циклоферону / Н.О. Марута, Г.С. Рачкаускас, С.І. Радіонова, В.М. Фролов // Проблеми екології, та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ. - 2011. - Вип. 5 (107). - С. 225-238.
3. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты / Ф.И. Ершов. - [2-е изд.]. - М.: Гэотар-Медиа, 2006. - 312 с.
4. Ефективність комбінації реамберину та циклоферону в корекції синдрому гіпоенергетизма у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю до нейролептиків / Н.О. Марута, Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов, Є.В. Височин // // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 4. - С. 97-102.
5. Критерії діагностики і психотерапії розладів психіки та поведінки [Електронний ресурс] / Під ред. Б.В. Михайлова, С.І. Табачнікова, О.К. Напресника, В.В. Домбровської // Новини української психіатрії. - Харків, 2003. - Режим доступу: <http://www.psychiatry.ua/books/criteria/>.
6. Кутько И.И. Терапевтическая резистентность при шизофрении и пути её преодоления / И.И. Куть-

- ко, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Новости медицины и фармации. - 2006. - № 10 (192). - С. 18-19.
7. Марута Н.А. Особенности манифеста различных форм шизофрении (диагностика и принципы терапии) / Н.А. Марута, А.Н. Бачериков // Международный медицинский журнал. - 2002. - № 1-2. - С. 46-52.
8. Оценка эффективности реамберина в коррекции метаболических расстройств при лечении больных параноидной шизофренией / Н.А. Марута, Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов [и др.] // Украинский медицинский альманах. - 2011. - Т. 14, № 3. - С. 114-118.
9. Полищук И.А. Биохимические синдромы в психиатрии / И.А. Полищук. - Киев: Здоровья, 1967. - 136 с.
10. Реамберин: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 65 від 09.02.2004 р.
11. Реамберин в клинической психиатрии и наркологии: методические рекомендации / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас, К.А. Шаповалов. - Харьков, 2006. - 22 с.
12. Роль системы циклических нуклеотидов в иммунорегуляторных процессах и методические подходы к ее изучению при оценке иммунного статуса человека / А.В. Бирюков, М.А. Стенина, А.Ю. Скрышник, А.Н. Череев / Лабораторное дело. - 1985. - № 1. - С. 29-35.

13. Романцев М.Г. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном. Руководство для врачей / М.Г. Романцев, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко // СПб, 1998. – 80 с.
14. Салин В.Н. Практикум по курсу «Статистика» (в системе Statistica) / В.Н. Салин, Э.Ю. Чурилова. – М.: Социальные отношения, 2002. – 188 с.
15. Терёшина И.Ф. Оценка эффективности реамберина в профилактике развития рецидивов параноидной шизофрении / И.Ф. Терёшина, Г.С. Рачкаускас // Украинский медицинский альманах. – 2005. – Т.8, № 5. – С. 141-144.
16. Фёдоров Н.А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов / Н.А. Фёдоров. – [2-е изд.]. – М.: Медицина, 1989. – 184 с.
17. Фёдоров Н.А. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине / Н.А. Фёдоров, М.Г. Радумовский, Г.Е. Чехович. – М.: Медицина, 1990. – 192 с.
18. Фролов В.М. Клиническая иммунология шизофрении / В.М. Фролов, И.И. Кутько, Г.С. Рачкаускас. – Харьков; Луганск: Элтон, 2005. – 620 с.
19. Циклоферон: фармакологическое действие и перспективы его применения в психиатрии и наркологии: метод. рекомендации / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас, И.М. Скалыга [и др.]. – Харьков, 1988. – 36 с.
20. Циклоферон: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 22 від 22.01.2008 р.
21. Эффективность комбинации реамберина и циклоферона в лечении больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам / Н.А. Марута, Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов, Е.В. Высочин // Украинский вестник психоневрологии. – 2011. – № 4. – С. 34-37.
22. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
23. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology / W. Guy. // Rockville: U.S. department of health, education, and welfare, public health service, alcohol, drug abuse, and mental health administration, nimh psychopharmacology research branch, division of extramural research programs, 1976. – P. 218-222.
24. Karanikas E.P. Psycho-immunological mechanisms in schizophrenia / E.P. Karanikas // Psychiatrike. – 2011. – Vol. 22, №1. – P. 43-52.
25. Kay S.R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler // Schizophrenia Bulletin. – 1987. – Vol. 13. – P. 261-276.

Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Высочин Є.В. Вплив комбінації реамберину та циклоферону на концентрацію циклічних нуклеотидів (цАМФ та цГМФ) у крові хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю до нейролептиків // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 125-129.

Вивчена динаміка вмісту циклічних нуклеотидів (цАМФ та цГМФ) в крові хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків. Встановлено, що до початку лікування відмічалось підвищення вмісту як цАМФ, так і цГМФ у крові хворих та збільшення коефіцієнту цАМФ/цГМФ. Після проведеного лікування із застосуванням комбінації реамберину та циклоферону відмічена чітко виражена тенденція до нормалізації вивчених показників, що дозволяє вважати патогенетично обгрунтованим застосування цих препаратів в комплексі лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, терапевтична резистентність, циклічні нуклеотиди, реамберин, циклоферон, лікування.

Марута Н.А., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Высочин Е.В. Влияние комбинации реамберина и циклоферона на концентрацию циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в крови больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 125-129.

Изучена динамика концентрации циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в крови больных параноидной шизофренией (ПШ) с терапевтической резистентностью (ТР) к нейролептикам. Установлено, что до начала лечения отмечалось повышение содержания как цАМФ, так и цГМФ в крови больных и увеличение коэффициента цАМФ/цГМФ. После проведенного лечения с применением комбинации реамберина и циклоферона отмечена четко выраженная тенденция к нормализации изученных показателей, что позволяет считать патогенетически обоснованным применение данных препаратов в комплексе лечения больных ПШ с ТР к нейролептикам.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, терапевтическая резистентность, циклические нуклеотиды, реамберин, циклоферон, лечение.

Maruta N.A., Rachkauskas G.S., Frolov V.M., Vysochyn E.V. Influence of combination reamberin and cycloferon on the levels cyclic nucleotides (cAMP, cGMP) in the blood at the patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance to neuroleptics // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С.125-129.

Dynamics indicators of cyclic nucleotides (cAMP, cGMP) in the blood of the patients with paranoid schizophrenia (PS) with therapeutic resistance (TR) to neuroleptics was studied. It was set what at treatment beginning was detected of increasing of cAMP and cGMP at serum and coefficient cAMP/cGMP. After treatment with application of combination of reamberin and cycloferon studied by to norm that allows to consider pathogenetically proved of application this preparations in a treatment complex of the patients with PS with TR to neuroleptics.

Key words: paranoid schizophrenia, therapeutic resistance, cyclic nucleotides, reamberin, cycloferon, treatment.

Надійшла 15.08.2011 р.
Рецензент: проф. С.Є.Казакова