

І. І. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України (м. Харків)

Луганський державний медичний університет

Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня (м. Луганськ)

ПАТОГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА СПРОМОЖНОСТЕЙ ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ ГЛУТАРГІН ЯК ЗАСОБУ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ В ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З НАЯВНІСТЮ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО НЕЙРОЛЕПТИКІВ

Проблема терапевтичної резистентності (ТР) до нейролептиків у хворих на шизофренію є одним з важливіших питань сучасної клінічної психіатрії [1, 14]. Тому вивчення особливостей механізмів формування ТР у патогенетичному плані може бути дуже важливим для подальшої розробки патогенетично обґрунтованих підходів до подолання ТР [9, 14]. За нашими попередніми даними, в патогенетичних механізмах розвитку ТР суттєве значення мають як імунологічні, так і метаболічні порушення, в тому числі розлади з боку метаболізму оксиду азоту [5, 6]. За останнє десятиріччя встановлена унікальна роль оксиду азоту (NO) як месенджера внутрішньоклітинного метаболізму та міжклітинних взаємодій, що щільно пов'язано зі стимуляцією синтезу ЦГМФ, який є вторинним месенджером низки нейромедіаторів та гормонів [2, 13]. Нами вперше продемонстрована патогенетична роль порушень синтезу NO при параноїдній шизофренії (ПШ) з наявністю резистентності до психотропних препаратів [5].

Як підкреслює у своїй класичній монографії, присвяченій метаболічним аспектам патогенезу психічних хвороб, проф. І. А. Полищук: «... данные биохимического обследования — не дополнительная симптоматика психоза, отражающая «влияние психики на соматiku», а коренные нарушения, лежащие в основе патогенеза психоза» [10, с. 11]. Виходячи з цього вельми справедливого положення, ми вважаємо дуже важливим в комплексі засобів подолання ТР у хворих на ПШ обов'язково провести корекцію метаболічних порушень, характерних для даної патології, та поперед усього здійснити нормалізацію обміну NO у таких пацієнтів.

При розробці програми корекції метаболічних розладів у хворих на ПШ з наявністю ТР нашу увагу привернули фармакологічні властивості нового вітчизняного препарату глутаргін, який виробляється фармацевтичною компанією «Здоров'я» (м. Харків). Показово, що діючою речовиною глутаргину є L-глутаміна L-аргінін [8]. У той же час відомо, що L-аргінін є вихідною сполукою, з якої у організмі людини та тварин синтезується оксид азоту [13]. Тому можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним проведення вивчення можливого позитивного впливу глутаргину на синтез NO у хворих на ПШ з наявністю ТР. Це тим більш важливо, оскільки раніше нами вже встановлена позитивна дія глутаргину у хворих на шизофренію як детоксикаційного та антиоксидантного засобу [4].

Метою роботи було вивчення впливу глутаргину на стан метаболізму оксиду азоту у хворих на ПШ з наявністю ТР.

Було обстежено 2 групи хворих на ПШ з наявністю ТР віком від 20 до 59 років — основна (60 осіб) та група зіставлення (48 осіб).

Діагностика стану ТР у хворих на ПШ проводилася виходячи з загальноприйнятих критеріїв [1, 9]. При цьому обов'язково враховували також реальні можливості максимальної курабельності того чи іншого хворого в залежності від конкретного клініко-патогенетичного варіанту перебігу ПШ [9]. Обидві групи хворих на ПШ, що перебували під спостереженням, були рандомізовані за віком, статтю, загальною тривалістю захворювання, та співвідношенням пацієнтів з безперервно-прогресивним (F 20.00 за МКХ-10) та випадково-прогресивним (F 20.01) варіантом клінічного перебігу хвороби. Обидві групи обстежених отримували однаково терапію нейролептиками, виходячи з загальних принципів лікування хворих на ПШ з наявністю загострення (рецидиву) шизофренічного процесу [12, 14]. Крім того, пацієнтам основної групи додатково вводили глутаргін: спочатку у вигляді 4 % розчину інфузійно по 25–30 мл 2 рази на добу протягом 5 діб поспіль, потім усередину по 0,75 г 3 рази на день 10 днів поспіль, далі по 0,5 г 4 рази на день ще 10 днів та в подальшому по 0,25 г 3–4 рази на день до моменту виписки зі стаціонару. Така схема введення глутаргину хворим на ПШ була створена нами дослідним шляхом, виходячи з аналізу позитивного впливу препарату на стан ендогенної «метаболічної» інтоксикації при даній патології [6, 11] і тому є патогенетично обґрунтованою.

Для аналізу стану обміну NO вивчали вміст у крові обстежених хворих нітратів/нітритів (Н/Н) як кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту за допомогою реактиву Грісу відповідно до методу [13]. Дослідження вмісту Н/Н у крові хворих здійснювали у динаміці до початку проведення лікування (в період загострення або рецидиву шизофренії) та після завершення місячного курсу лікування адекватно підібраними препаратами психотропної дії. Отримані дані обробляли математично, виходячи з сучасних вимог до статистичної обробки клінічного матеріалу при проведенні випробувань лікарських препаратів [7].

Під час проведення досліджень було встановлено, що вміст Н/Н у сироватці крові до початку лікування в хворих обох груп (основної та зіставлення) був істотно нижче показників норми (табл. 1).

З таблиці 1 видно, що в розпалі загострення (рецидиву) ПШ, тобто до початку лікування, концентрація Н/Н у крові хворих основної групи була в середньому в 1,49 рази нижче норми ($P < 0,01$), групи зіставлення — в 1,45 рази ($P < 0,01$) нижче норми. При цьому не було встановлено вірогідних розбіжностей між концентрацією Н/Н у крові хворих обох груп ($P > 0,05$), що свідчило про однотиповість та практичну однаковість виявлених зсувів.

Таблиця 1
Вміст Н/Н у крові хворих на ПШ з наявністю ТР в залежності від характеру лікування (M ± m), мкмоль/л

Період проведення обстеження	Групи хворих на ПШ		P ₂
	основна (n = 60)	зіставлення (n = 48)	
До початку лікування	5,65 ± 0,09 P ₁ < 0,01	5,78 ± 0,11 P ₁ < 0,01	> 0,05
Після лікування протягом 1 місяця	8,22 ± 0,11 P ₁ > 0,05	6,25 ± 0,12 P ₁ < 0,01	< 0,01
Норма Н/Н	8,4 ± 0,08 (мкмоль/л)		

Примітка: P₁ віддзеркалює вірогідність різниці між показниками у хворих та нормою для вмісту Н/Н у крові; P₂ — вірогідність різниці між рівнем Н/Н у крові хворих основної групи та групи зіставлення.

Виходячи з цих даних, можна вважати, що концентрація Н/Н у крові пацієнтів обох груп була в цей період обстеження достовірно нижче норми, що свідчить про зменшення продукції NO в організмі хворих на ПШ з наявністю ТР.

Після завершення курсу лікування нейролептиками (а в основній групі також глутаргіном) протягом 1 місяця в основній групі відмічено підвищення вмісту Н/Н у крові хворих в 1,45 рази відносно вихідного показника, причому в цілому концентрація Н/Н досягала нижньої межі норми (P > 0,05). В групі зіставлення, яка отримувала лікування лише нейролептиками, вміст Н/Н у крові збільшувався лише на 8,13 %, що статистично недостовірно (P > 0,05). Таким чином, загальноприйняте лікування хворих на ПШ з наявністю ТР лише з використанням нейролептиків не забезпечує чітко вираженої позитивної динаміки метаболічних показників, зокрема концентрації кінцевих продуктів обміну оксиду азоту у крові хворих на шизофренію.

Для більш детальної характеристики динаміки цього показника під впливом проведеного лікування було вивчено вміст Н/Н у крові методом градацій (табл. 2).

З цієї таблиці видно, що усі значення показників концентрації Н/Н у крові хворих на ПШ з наявністю ТР у період розпаду рецидиву (загострення) захворювання до початку лікування знаходяться в основній групі в межах 5,3–5,9 мкмоль/л та в групі зіставлення — 5,3–6,2 мкмоль/л. Після завершення лікування у хворих основної групи вміст Н/Н у крові був вже в межах від 7,81 до 8,33 мкмоль/л, тобто суттєво вищий, ніж до початку лікування. У групі зіставлення концентрація Н/Н у крові після завершення лікування складала градації від 5,61 до 6,5 мкмоль/л, тобто, помірно зростала, але недостовірно, і суттєво не відрізнялася від вихідних даних для цієї групи (яка вживала лише нейролептики).

Показово, що в межах норми для даного показника знаходилося 83,33 % значень концентрацій Н/Н у крові хворих основної групи після завершення лікування, а 16,67 % значень (у 10 хворих) було помірно нижче норми. Оскільки лікування хворих нейролептиками в обох групах (основній і зіставлення) було однотиповим, різниця в лікуванні пов'язана лише з призначенням особам з основної групи глутаргіну.

Можна вважати, що включення глутаргіну до комплексу лікування хворих на ПШ з наявністю ТР забезпечує покращання обміну оксиду азоту, про що свідчить нормалізація вмісту у крові кінцевих продуктів метаболізму NO в організмі (Н/Н) у більшості обстежених (83,33 %) та наближення до нижньої межі норми даного показника у 16,67 % обстежених.

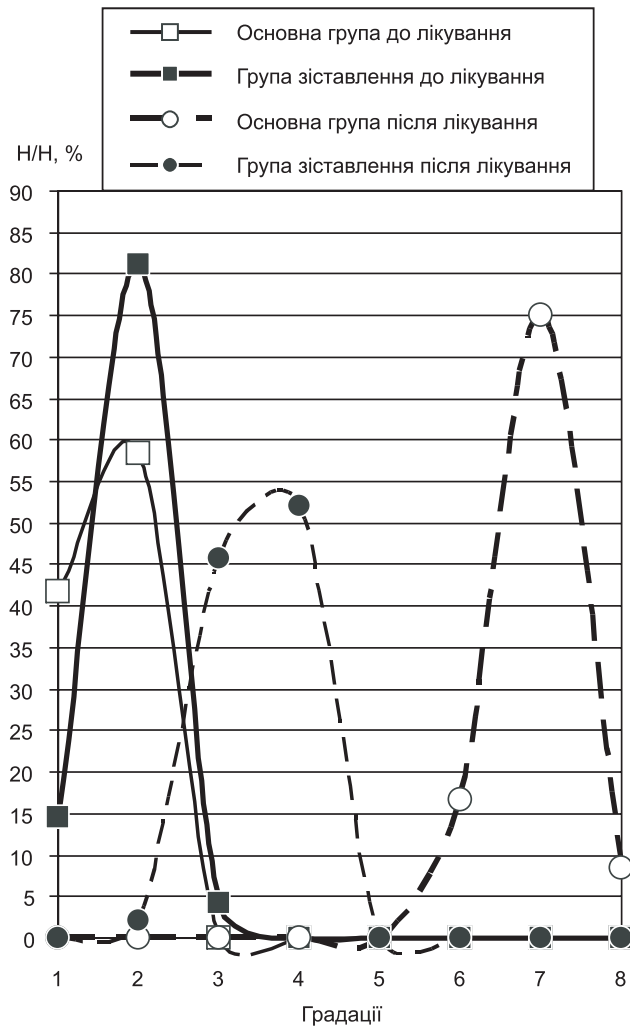
Таблиця 2
Градації вмісту нітратів/нітритів у крові хворих на ПШ з наявністю ТР в залежності від способу лікування

Градації рівня Н/Н у крові, мкмоль/л	Групи хворих на ПШ за наявністю ТР			
	основна (n = 60)		зіставлення (n = 48)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
5,3–5,6	$\frac{25}{41,6}$	0	$\frac{7}{14,59}$	0
5,61–5,9	$\frac{35}{58,33}$	0	$\frac{39}{81,25}$	$\frac{1}{2,08}$
5,91–6,2	0	0	$\frac{2}{4,17}$	$\frac{22}{45,83}$
6,21–6,5	0	0	0	$\frac{25}{52,09}$
6,51–7,8	0	0	0	0
7,81–8,1	0	$\frac{10}{16,67}$	0	0
8,11–8,4	0	$\frac{45}{75,0}$	0	0
8,41–8,6	0	$\frac{5}{8,33}$	0	0
Межі норми	(8,11–8,6) мкмоль/л			

Примітка: в чисельнику — абсолютна кількість хворих за показником, що відповідає даній градації; в знаменнику — відсоток хворих від загальної кількості пацієнтів в даній групі (n = 60 або n = 48).

Показово, що в групі зіставлення, яка отримувала лише нейролептики, але не вживала глутаргін, підвищення вмісту Н/Н у крові було у більшості обстежених незначним, і в цілому в цій групі хворих зберігалось зниження концентрації цих сполук, що свідчить про збереження порушень обміну оксиду азоту в організмі.

Результати математичної обробки отриманих нами даних наведені у рисунку, з якого видно, що є суттєва різниця між концентрацією Н/Н у крові хворих основної групи до початку лікування (градації 1–3) та після завершення курсу лікування протягом 1 місяця (градації 4–8). У той же час для групи зіставлення встановлена зона в межах градації 2–3, де показники концентрації Н/Н у крові до початку лікування та після його завершення мають взаємне перекриття. Показово також, що до початку лікування хворих на ПШ з наявністю ТР більшість значень концентрації Н/Н у крові хворих основної групи та групи зіставлення були в межах однакових градацій (1–3), тоді як після завершення лікування протягом 1 місяця мають місце суттєві розбіжності щодо вмісту Н/Н у крові хворих на ПШ (градації 5–8 для хворих основної групи, яка отримувала глутаргін додатково до нейролептиків, та градації 2–5 для пацієнтів групи зіставлення, які лікувалися лише нейролептиками).



1:	5,3...5,6	4:	6,21...6,5	7:	8,11...8,4
2:	5,61...5,9	5:	6,51...7,8	8:	8,41...8,6
3:	5,91...6,2	6:	7,81...8,1	Норма 8,11...8,6	

Градації вмісту нітратів/нітритів у крові хворих на ПШ з наявністю ТР в залежності від способу лікування

Отже, отримані дані свідчать, що включення глутаргіну до курсу лікування хворих на ПШ з наявністю ТР забезпечують покращання обміну NO, про що свідчить чітко виражена тенденція до нормалізації вмісту H/H у крові пацієнтів, які отримували даний препарат додатково до нейролептиків при лікуванні загострення (рецидиву) шизофренічного процесу.

Відомо, що оптимальна концентрація NO у крові і тканинах потрібна для нормального функціонування клітин та перебігання основних фізіологічних процесів: починаючи від мікрогемодинаміки та внутрішньоклітинного обміну речовин та закінчуючи адекватною імунною відповіддю на різні антигени [2, 13]. Тому відновлення під впливом глутаргіну нормального рівня обміну оксиду азоту у більшості обстежених хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків можна вважати у патогенетичному плані позитивним, оскільки це забезпечує відновлення

одної з метаболічних ланок метаболічного гомеостазу. Виходячи з цього, можна вважати доцільним та перспективним включення глутаргіну до лікувального комплексу у хворих на ПШ, особливо за наявності в них ТР до нейролептиків.

Наш клінічний досвід щодо використання глутаргіну при низці хвороб, зокрема в наркології і психіатрії, протягом останніх 9 років дозволив встановити відсутність небажаних побічних ефектів від застосування препарату. Глутаргін добре переноситься хворими, не викликає побічних ефектів, в тому числі алергічних реакцій. Тому застосування цього препарату практично не має обмежень та протипоказань. Це вітчизняний лікарський препарат, який в достатній кількості є в аптечній мережі України, доступний за ціною та досить ефективний. Виходячи з цього, можна рекомендувати його поширене використання в клінічній психіатрії, зокрема в комплексному лікуванні хворих з резистентними до психотропних препаратів формами шизофренії. В подальшому можна вважати доцільним продовжити детальний аналіз механізмів фармакологічної дії глутаргіну при лікуванні хворих на ПШ з наявністю ТР, в тому числі впливу препарату на енергетичний обмін хворих за наявності в них клініко-біохімічного синдрому гіпоенергетизму [10].

Висновки

1. Виявлено, що у хворих на параноїдну шизофренію, в яких має місце терапевтична резистентність до психотропних препаратів, відмічається суттєве зниження концентрації в крові кінцевих метаболітів NO — нітратів/нітритів, що свідчить про порушення метаболізму оксиду азоту.

2. При загальноприйнятому лікуванні хворих на ПШ з наявністю ТР нейролептиками не відмічено чітко вираженої тенденції до нормалізації вмісту метаболітів NO — нітратів/нітритів у крові. Це дає підставу вважати, що лікування лише психотропними препаратами не забезпечує відновлення метаболічного гомеостазу у хворих на ПШ, в яких встановлена ТР до нейролептиків.

3. Включення вітчизняного препарату глутаргін в лікувальний комплекс у хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків обумовлює позитивну динаміку рівня H/H у крові пацієнтів, причому протягом лікування впродовж 1 місяця концентрація H/H повністю нормалізується у крові 83,33 % хворих та наближається до норми у 16,67 % пацієнтів. Тому включення глутаргіну в лікувальний комплекс у хворих на ПШ з наявністю ТР можна вважати патогенетично обґрунтованим.

4. Виходячи з отриманих даних, а також з урахуванням доступності глутаргіну за ціною та відсутністю побічних ефектів від використання даного препарату, можна вважати доцільним та перспективним його поширене використання в клінічній психіатрії, зокрема при лікуванні хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків.

5. В подальшому можна вважати доцільним вивчення інших механізмів патогенетичної дії глутаргіну у хворих на ПШ з наявністю ТР, в тому числі цікавим було б проаналізувати вплив даного препарату на стан енергетичного метаболізму у пацієнтів з наявністю клініко-біохімічного синдрому гіпоенергетизму.

Список літератури

1. Беляков А. В. Клиника и лечение состояний, резистентных к терапии, у больных параноидной шизофренией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 18 с.
2. Братусь В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Український ревматологічний журнал. — 2003. — № 4 (14). — С. 3–10.
3. Кутько И. И., Рачкаускас Г. С., Фролов В. М. Иммуные показатели, состояние перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты при различных формах шизофрении // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 1997. — № 3. — С. 32–33.
4. Кутько І. І., Фролов В. М., Рачкаускас Г. С. Патогенетичне обґрунтування застосування глутаргіну для корекції стану системи антиоксидантного захисту у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю // Досягнення та перспективи використання вітчизняного препарату Глутаргін в клініці внутрішніх хвороб: Зб. робіт наук.-практ. конф. — Харків, 2005. — С. 200–203.
5. Кутько І. І., Фролов В. М., Рачкаускас Г. С. Патогенетична роль порушень метаболізму оксиду азоту в хворих на параноїдну шизофренію за наявності терапевтичної резистентності до нейролептиків // Український вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, вип. 3 (44). — С. 38–40.
6. Кутько И. И., Фролов В. М., Рачкаускас Г. С. Иммуные нарушения при резистентных формах шизофрении и их коррекция // Імунологія та алергологія. — 2005. — № 3. — С. 92–93.

7. Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. — К.: МОРИОН, 2002. — 160 с.
8. Меркулова Ю. В., Гомон О. Н., Чайка Л. А. Фармакологические исследования препарата Глутаргін. В кн.: Глутаргін — нові принципи фармакотерапії захворювань печінки. — Харків, 2003. — С. 7–10.
9. Недува А. А. Типология резистентных к терапии состояний у больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1986. — № 3. — С. 424–428.
10. Полищук И. А. Биохимические синдромы в психиатрии. — К.: Здоров'я, 1967. — 136 с.
11. Рачкаускас Г. С. Імунологічні та метаболічні зсуви у хворих на шизофренію та їх корекція // Український медичний альманах. — 2000. — Т. 3, № 2. — С. 137–139.
12. Рачкаускас Г. С. Параноїдна шизофренія: клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі. — Харків; Луганськ: Елтон, 2004. — 432 с.
13. Синяченко О. В., Звягина Т. Д. Оксид азота в терапевтической практике. — Донецк: Юго-Восток, 2001. — 258 с.
14. Тиганов А. С. Современное состояние учения о шизофрении // Российский медицинский вестник. — 2001. — Т. 6, № 1. — С. 41–45.

Надійшла до редакції 05.01.2006 р.

И. И. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас

Патогенетическая оценка возможностей отечественного препарата глутаргин как способа коррекции нарушений метаболизма оксида азота у больных параноидной шизофренией с наличием терапевтической резистентности к нейролептикам

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии
АМН Украины (Харьков);
Луганский государственный медицинский университет,
Луганская областная клиническая психоневрологическая
больница (Луганск)*

Установлено, что у больных параноидной шизофренией (ПШ), у которых наблюдается терапевтическая резистентность (ТР) к психотропным препаратам, отмечается существенное снижение концентрации в крови конечных метаболитов NO — нитратов/нитритов (Н/Н), что свидетельствует о нарушении метаболизма оксида азота. При общем лечении нейролептиками больных ПШ с наличием ТР не наблюдается нормализации содержания метаболитов NO — нитратов/нитритов в крови, то есть лечение только психотропными препаратами не обеспечивает нормализацию метаболического гомеостаза у таких больных. Включение глутаргина в лечебный комплекс у больных ПШ с наличием ТР обуславливает позитивную динамику уровня Н/Н в крови пациентов, причем на протяжении лечения в течение 1 месяца концентрация Н/Н полностью нормализуется в крови у 83,33 % больных и приближается к норме у 16,67 % пациентов. Поэтому включение глутаргина в лечебный комплекс у больных ПШ при наличии ТР можно считать патогенетически обоснованным.

I. I. Kutko, V. M. Frolov, G. S. Rachkauskas

Pathogenetic estimation of possibilities of domestic preparation of glutargin as method of correction of violations of metabolism of oxide of nitrogen at patients with paranoid schizophrenia with the presence of therapeutic resistance to neuroleptics

*Institute of neurology, psychiatry and narcology
of the AMS of Ukraine (Kharkiv);
Luhans'k state medical university,
Luhans'k regional clinical psychoneurological hospital
(Luhans'k)*

It is set that at patients with paranoid schizophrenia (PSH), at which is observed therapeutic resistance (TR) to psychotropic preparations, the substantial decline of concentration is marked in the blood of eventual metabolites of NO — nitrates/nitrites, that testifies to violation of metabolism of oxide of nitrogen. At the generally accepted treatment of neuroleptics the patients PSH with the TR presence are not observed normalization of the metabolites of NO maintenance — nitrates/nitrites in a blood, that treatment by only psychotropic preparations does not provide normalization of metabolic homeostasis at such sick. Including of glutargin in a medical complex at the patients PSH with the TR presence stipulates the positive dynamics of the H/H level in the blood of patients, thus during treatment during 1 month the H/H concentration is fully normalized in a blood at 83,33 % of patients and is approached a norm at 16,67 % of patients. Therefore including of glutargin in a medical complex at the patients PSH at presence of TR it is possible to consider pathogenetic grounded.