

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ПОЛІОКСИДОНІЮ ТА МЕЛІТОРУ НА ІНТЕРФЕРОНОВИЙ СТАТУС ХВОРІХ З СОМАТИЗОВАНИМИ ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

Є.В. Чеботарьов, Г.С. Рачкаускас

Луганський державний медичний університет

Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня

Вступ

Серед усього спектру психічних захворювань на даний час відмічається значне зростання відносної частки депресивних розладів (ДР). Так, кількість хворих на ДР сягає 100 млн. осіб. Ризик захворіти для жінок складає 20-25%, для чоловіків - 8-12% [5]. Соматизовані депресивні розлади (СДР) характеризуються виникненням симптоматики, характерної для захворювань внутрішніх органів або нервової системи, що повторюється, разом із постійними вимогами медичного обстеження і лікування у лікарів-фахівців [15]. Основними особливостями СДР є невідповідність суб'єктивних відчуттів (або страждання, що суб'єктивно переживається) об'єктивним даним, відсутність органічних проявів, або мала їх вираженість, неясність патогенезу, не дивлячись на наявність в анамнезі стресових чинників або фрустрації [10]. Раніше нами вже вивчалися імунологічні та біохімічні порушення у хворих з СДР [11,12], тому нашу увагу привернуло вивчення впливу комбінації поліоксидонію (ПО) та мелітору на інтерфероновий статус організму таких хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалась у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету та являє собою фрагмент теми НДР "Імунні та метаболічні порушення в патогенезі шизофренії і депресивних розладів різного генезу та їх корекція" (№ держреєстрації 0108U009465).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації поліоксидонію та мелітору на інтерфероновий статус організму хворих на СДР.

Матеріали і методи дослідження

Було обстежено 68 хворих на СДР у віці від 18 до 55 років (33 чоловіка та 35 жінок). Основна група складалася з 36 осіб, група зіставлення - 32 пацієнтів. Хворі групи зіставлення отримували загальноприйняті лікування (антидепресанти групи інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну велаксин по 75 мг на добу протягом 2 міс), пацієнти основної групи лікувалися за допомогою комбінації ПО та мелітору. Обидві групи хворих на СДР, що знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком та статтю хворих, а також ступенем вираженості депресії. В обох групах переважали пацієнти з середнім ступенем важкості депресивних розладів із наявністю соматичної симптоматики та відсутністю при цьому психотичних проявів (F 32.11 або F 33.11 стосовно МКХ-10) [10]. Пацієнти основної групи отримували мелітор в дозі від 25 міліграм в добу одноразово всередину 2-3 місяці. ПО вводився по 6 міліграм внутрішньом'язово через день - 5 ін'екцій, потім 2 рази на тиждень - ще 10 ін'екцій препарату (всього на курс - 90 міліграм ПО). Пацієнти групи зіставлення одержували загальноприйняті лікування антидепресантами.

ПО - сучасний імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції активності природних кілерів (NK-клітин), посиленні процесів антітілоутворення і продукції цитокінів (ЦК). Поряд з імуномодулюючою дією, ПО володіє вираженою детоксикаційною активністю, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату [8]. ПО підвищує стійкість мембрани клітин до цитотоксичної дії лікарських препаратів і хімічних сполук, тобто оказує мембрano стабілізуючу дію. ПО добре переноситься хворими, не володіє місцевоподразнюючою дією, не надає побічних ефектів, не володіє мітогенною активністю, антигенними властивостями, не викликає алергізуючої, мутагенної, тератогенної і канцерогенної дії. Препарат призначається для активації

імунітету у дорослих та дітей [2]. ПО рекомендується у комплексній терапії при: хронічних рецидивуючих запальних захворюваннях як вірусної, так і бактеріальної етіології; гострих вірусних та бактеріальних інфекціях: сепсисі, менінгоенцефалітах, енцефалітах, уrogenітальних і гінекологічних захворюваннях; туберкульозі; лікуванні та профілактиці гнійно-септичних захворювань та операційних ускладнень у хірургічних хворих; гострих і хронічних алергічних захворюваннях (поліноз, бронхіальна астма, атопічний дерматит); злюкісних пухлинах з призначенням хіміо- та променевої терапії; дисбактеріозах у дітей; для активації процесів регенерації при переломах, опіках тощо; для корекції імунодефіцитних станів при старінні і впливі несприятливих факторів; при вторинних імунодефіцитних станах різного генезу [9]. ПО зареєстрований в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № Р.12.01/04023) та дозволений до клінічного використання Наказом МОЗ України № 674 від 12.10.2006 р.

Мелітор - антидепресант, основною діючою речовиною якого є агомелатин. Відомо, що агомелатин не впливає на захоплення моноамінів і не має спорідненості з α - та β -адренергічними, гістамінергічними, холінергічними, допамінергічними, бензодіазепіновими рецепторами; це пояснює відсутність розвитку небажаних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та порушень сексуальної функції при заслуговуванні мелітору порівняно з іншими антидепресантами. За механізмом дії мелітор є агоністом MT-1 та MT-2 мелатонінових receptorів і антагоністом 5-HT_{2C} серотонінових receptorів, завдяки чому він має здатність підвищувати вивільнення допаміну та норадреналіну специфічно у корі фронтальній долі головного мозку. Мелітор перешкоджає фрагментації сну та сприяє нормалізації сну у хворих на депресивні розлади. У терапевтичних дозах мелітор не порушує уважність і пам'ять, не оказує седативної дії, не впливає на масу тіла та не порушує сексуальної функції. Застосування мелітору не призводить до звикання, та при раптовому припиненні лікування синдрому відміни не спостерігається [3,6]. Мелітор зареєстрована

ний в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/4972/01/01) та дозволений до клінічного використання Наказом МОЗ України № 572 від 18.08.2006 р.

Для діагностики важкості депресивного синдрому використовували загальноприйняті психометричні шкали: госпітальну шкалу тривоги і депресії (HADS) [10], шкалу Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) [14], а також шкалу Монтгомері-Асберг для оцінки депресії (MADRS) [13].

Разом із загальноклінічними дослідженнями у обстежених хворих в динаміці вивчали інтерфероновий статус (ІФС) організму: активність сироваткового ІФН (СІФ), а також вміст α -ІФН і γ -ІФН у крові [4,7]. Дослідження інтерферонового статусу здійснювали на обладнанні фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція). Математичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері Celeron 400 A з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica [1].

Одержані результати та їх обговорення

До початку лікування в обох групах обстежених пацієнтів зі зстановленням діагнозом СДР спостерігалися зниження емоційного настрою, почуття провини, ангедонія, стомлюваність, порушення уваги, збудження, загальможливість, безсоння або, навпаки, сонливість у денний час, зниження апетиту та ваги, інколи - підвищення апетиту та ваги тіла, в окремих випадках суйцальні думки, та навіть спроби, іпохондрія, соціальна відгородженість, ідеї самопригнічення та самозвинувачення. Серед соматичних проявів захворювання у хворих відмічалися слабкість, швидка стомлюваність, головний біль, артраптії, дифузні міалгії, відчуття утрудненого дихання, тахіпnoe, прискорене серцебиття, схуднення, неприємний смак або гіркота у роті, зниження лібідо, порушення менструального циклу у жінок.

Вихідні показники ІФС організму хворих на СДР характеризувалися істотним зниженням активності СІФ, а також рівня як α , так і γ -ІФН у периферійній крові більшості обстежених. З таблиці 1 видно, що активність СІФ нижча за норму в 2,9 рази в основній групі і 3 рази в групі зіставлення. Рівень α -

IФН у крові хворих в основній групі в 1,9 рази нижче за норму та в групі зіставлення в 1,8 рази нижче; вміст γ -ІФН відповідно в 2 рази і 1,9 рази нижче показника норми.

Таблиця 1
Інтерфероновий статус хворих на СДР до початку лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=32)	
СІФ, МО/мл	2,85±0,05	0,98±0,05****	0,96±0,04***	>0,1
α -ІФН, пг/мл	22,1±0,9	11,6±0,5***	12,3±0,6***	>0,05
γ -ІФН, пг/мл	18,6±0,8	9,4±0,4**	9,8±0,4**	>0,05

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

При цьому достовірних відмінностей між вихідними показниками IФН статусу в обох групах хворих на СДР не знайдено ($P>0,05$), що свідчить про однотиповість обох вивчених груп в плані активності системи інтерфероногенезу. Отже, початкові показники IФС у обстежених хворих на СДР характеризувалися істотним зниженням активності СІФ і зменшенням вмісту як α -, так і γ -ІФН у крові хворих.

Після проведеного лікування в основній групі хворих на СДР спостерігалася позитивна динаміка в плані редукції клінічних проявів депресивного синдрому та поліпшення афективного фону. Так, в цій групі хворих відмічалося суттєве покращення емоційного настрою, зникнення почуття провини та явищ ангедонії, стомлюваності, збудження або загальмованості, нормалізація апетиту та ваги тіла та відсутність суйсіdalьних думок. Хворі стали більш соціально активними, бажаніше ставилися до оточуючих. У пацієнтів групи зіставлення частота виявлення психопатологічних проявів також зменшувалася, однак все ж таки після завершення лікування була значно вище за аналогічні показники у хворих основної групи. Після проведеного лікування у хворих обох груп також наголошувалося значне поліпшення соматичного стану, яке було більш

виражене в основній групі хворих, що лікувалася за допомогою ПО та мелітору. У пацієнтів групи зіставлення після завершення основного курсу лікування утримувались слабкість, швидка стомлюваність, головний біль, відчуття утрудненого дихання, тахілное, прискорене серцевиття, нерідко схуднення, диспепсичні розлади, частіше закрепи або проноси, зниження лібідо, порушення менструального циклу у жінок.

Повторне вивчення IФС організму після проведеного лікування вказувало на те, що у хворих основної групи (які додатково отримували ПО та мелітор) вивчені показники істотно покращали (таблиця 2).

Таблиця 2
Інтерфероновий статус хворих на СДР після проведеного лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=32)	
СІФ, МО/мл	2,85±0,05	2,28±0,09*	1,25±0,08***	<0,05
α -ІФН, пг/мл	22,1±0,9	21,6±0,8	15,1±0,6*	<0,01
γ -ІФН, пг/мл	18,6±0,8	18,0±0,6	12,6±0,3*	<0,05

З таблиці 2 видно, що в основній групі активність СІФ зросла за цей період у середньому в 2,3 рази, тоді як в групі зіставлення - тільки в 1,3 рази в порівнянні з вихідним рівнем. В результаті кратність розбіжностей рівня СІФ в основній групі і групі зіставлення склала 1,8 рази ($P<0,01$). Підвищився також вміст α -ІФН та γ -ІФН, особливо у хворих основної групи. За період лікування рівень α -ІФН і γ -ІФН в основній групі досягли нижньої межі норми, тоді як в групі зіставлення показник α -ІФН був у цей період обстеження в середньому в 1,46 рази нижче за норму ($P<0,01$) і γ -ІФН - в 1,47 рази ($P<0,01$).

Одержані дані свідчать, що комбінація ПО та мелітору сприяє нормалізації IФС організму хворих на СДР. Індивідуальний аналіз показав, що найзначніша позитивна динаміка показників IФС організму досягнута у пацієнтів з хорошим клінічним ефектом лікування. Отже, отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно пер-

пективним включення комбінації ПО та мелітору до лікувального комплексу у хворих на СДР.

Висновки

1. У хворих зі встановленим діагнозом СДР до початку лікування спостерігалися зниження емоційного настрою, збудження, загальмованість, безсоння або, навпаки, сонливість у денний час, зниження апетиту та ваги, інколи - підвищення апетиту та ваги тіла, іпохондрія, соціальна відгородженість, ідея самопригнічення та самозвинувачення. Серед соматичних проявів захворювання у хворих відмічалися слабкість, швидка стомлюваність, головний біль, артралії, дифузні міалгії, відчуття утрудненого дихання, тахіпное, прискорене серцебиття, схуднення, неприємний смак або гіркота у роті, зниження лібідо, порушення менструального циклу у жінок.

2. Показники ІФС організму хворих на СДР до початку лікування характеризувалися істотним зниженням активності СІФ, а також рівня як α -ІФН, так і γ -ІФН у периферійній крові. Так, активність СІФ була нижча за норму в середньому 2,95 рази. Рівень α -ІФН був в 1,9 рази нижче за норму, вміст γ -ІФН відповідно в 1,95 рази нижче показника норми.

3. Після проведеного лікування в основній групі хворих на СДР (які отримували ПО та мелітор) спостерігалася позитивна динаміка в плані редукції клінічних проявів депресивного синдрому та поліпшення афективного фону. У хворих обох груп також наголошувалося значне поліпшення соматичного стану, яке було більш виражене в основній групі хворих, що лікувалася за допомогою ПО та мелітору. У пацієнтів групи зіставлення після завершення основного курсу лікування утримувались слабкість, швидка стомлюваність, головний біль, відчуття утрудненого дихання, тахіпное, прискорене серцебиття, нерідко схуднення, диспесичні розлади, зниження лібідо, порушення менструального циклу у жінок.

4. Повторне вивчення ІФН статусу після проведеного лікування вказувало на те, що у хворих основної групи (які додатково отримували ПО та мелітор) вивчені показники істотно покращали. В цій групі активність СІФ зросла за період ліку-

вання у середньому в 2,3 рази, тоді як в групі зіставлення - тільки в 1,3 рази в порівнянні з вихідним рівнем. В результаті кратність розбіжностей активності СІФ в основній групі і групі зіставлення склала 1,8 рази ($P<0,01$). Підвищився також вміст α -ІФН та γ -ІФН, особливо у хворих основної групи. За період лікування рівень α -ІФН і γ -ІФН в основній групі досягли нижньої межі норми, тоді як в групі зіставлення показник α -ІФН був у цей період обстеження в середньому в 1,46 рази нижче за норму ($P<0,01$) і γ -ІФН - в 1,47 рази ($P<0,01$).

5. Одержані дані свідчать, що комбінація ПО та мелітору сприяє нормалізації ІФС організму хворих на СДР поряд з покращенням клінічного статусу пацієнтів. Виходячи з цього, отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним використання комбінації ПО та мелітору в якості лікувального комплексу у хворих на СДР.

Література

1. Боровиков В. *Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков.* - СПб.: Питер, 2001. - 656 с.
2. Кузнецова Л.В. *Полиоксидоний - иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В. Высоцан // Український медичний альманах.* - 2007. - Том 10, № 2. - С. 195-201.
3. Мелітор: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 18.08.2006 р. Наказом МОЗ України № 572.
4. Микрометод определения интерферонового статуса человека в пробах цельной крови / И.В. Дзюблик, Л.Д. Кричевская, Е.П. Трофименко, Е.В. Ковалюк // Лабораторная диагностика. - 2001. - № 1. - С. 34-37.
5. Мішиев В.Д. *Сучасні депресивні розлади: керівництво для лікарів / В.Д. Мішиев.* - Львів: Видавництво Мс, 2004. - 208 с.
6. Мосолов С.Н. *Применение современных антидепрессантов в терапии депрессий / С.Н. Мосолов // Психиатрия и психофармакология.* - 2000. - Т.1, № 1. - Приложение № 1.

7. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. - М.: Медицина, 1996. - 240 с.
8. Пинегин Б.В. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения / Б.В. Пинегин, А.В. Некрасов, Р.М. Хайтов // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т. 3, № 3. - С. 41-47.
9. Поліоксидоній: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 743.
10. Симуткин Г.Г. Депрессивные расстройства (классификация, этиология, патогенез, диагностика, современные подходы к терапии и реабилитации) / Г.Г. Симуткин. - Уфа-Томск: Восточный университет, 2004. - 82 с.
11. Чеботарьов Е.В. Стан ліпопероксидациї та рівень "метаболічної інтоксикації" у хворих на соматоформні депресивні розлади при лікуванні депривітом та альфа-токоферолом / Е.В. Чеботарьов // Український медичний альманах. - 2008. - Т. 11, № 5. - С. 189-193.
12. Чеботарьов Е.В. Цитокіновий профіль крові хворих на соматизовані депресивні розлади при застосуванні комбінації поліоксидонію та мелітору / Е.В. Чеботарьов // Український медичний альманах. - 2010. - Том 13, № 1. - С. 86-89.
13. Kellner R. Psychosomatic syndromes, somatization and somatoform disorders / R. Kellner // Psychother. Psychosom. - 1994. - V. 61. - P. 4-24.
14. Hamilton M. Rating scale for depression / M. Hamilton // J. Neurolog. Neurosurg. Psychiat. - 1960. - Vol. 23. - P. 56-62.
15. Haug T.T. The association between anxiety, depression and somatic symptoms in a large population: the HUNT-II study / T.T. Haug, A. Mykletun, A.A. Dahl // Psychosomatic Med. - 2004. - № 66 (6). - P. 845-851.

Резюме

Чеботарьов Е.В., Рачкаускас Г.С. Вплив комбінації поліоксидонію та мелітору на інтерфероновий статус хворих з соматизованіми депресивними розладами.

Обстежено 68 хворих із соматизованими депресивними розладами у яких були встановлені істотні порушення в системі інтерферонів, що проявлялося суттєвим зниженням як активності сироваткового інтерферону, так і концентрації α -ІФН і γ -ІФН у крові. Застосування комбінації сучасного імуноактивного препарату поліоксидонію та антидепрессанту мелітору сприяє прискоренню редукції патологічної симптоматики й нормалізації інтерферонового статусу.

Ключові слова: соматизовані депресивні розлади, інтерфероновий статус, поліоксидоній, мелітор, лікування.

Резюме

Чеботарев Е.В., Рачкаускас Г.С. Влияние комбинации полиоксидония и мелитора на интерфероновый статус больных соматизированными депрессивными расстройствами.

Обследовано 68 больных с соматизированными депрессивными расстройствами, у которых были установлены существенные нарушения в системе интерферонов, что проявлялось существенным снижением как активности сывороточного интерферона, так и концентрации α -ИФН и γ -ИФН. Применение комбинации современного иммуноактивного препарата полиоксидония и антидепрессанта мелитора способствует ускорению редукции патологической симптоматики и нормализации интерферонового статуса.

Ключевые слова: соматизированные депрессивные расстройства, интерфероновый статус, полиоксидоний, мелитор, лечение.

Summary

Chebotarev E.V., Rachkauskas G.S. Influence of combination polyoxidonium and melitor on interferon status of the patients with somatic depressive disorders.

68 patients with somatic depressive disorders at which have been surveyed essential disturbances in system of interferons that was shown by essential depression as activity of serum interferon, and concentration α -IFN and γ -IFN have been established. Application of a combination modern immunoactive preparation polyoxidonium and an antidepressant melitor promotes faster reduction of pathological semiology and normalisation interferon status of patients.

Key words: somatic depressive disorders, interferon status, polyoxidonium, melitor, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.Є.Казакова