

На правах рукописи

Гамбург Елена Александровна

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЛЮАНКСОЛА, КАТОЛИТА И
НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

**14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
14.01.06 – психиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Курск – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ
Доктор медицинских наук, профессор

Резников Константин Михайлович
Ширяев Олег Юрьевич

Официальные оппоненты:

Филиппенко Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической фармакологии

Малыгин Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой психологического консультирования, психокоррекции и психотерапии

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «20» декабря 2013 г. в 15-⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.03 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «_» _____ 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Овод Алла Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одним из наиболее тяжелых психических расстройств является шизофрения. По некоторым данным [Шевченко Л.С., 1995] инвалидизация при шизофрении достигает 40%. Характерным является тот факт, что шизофренией страдают лица преимущественно трудоспособного возраста [Белоусов Ю.Б. и др., 2007]. Вместе с тем, до 20–30% больных при адекватной терапии могут достигать степени «социального выздоровления» или ремиссии с минимальной симптоматикой.

Сопутствующие соматические заболевания (преимущественно сердечно-сосудистые, диабет II типа и т.д.), а также суицидальные тенденции (риск суицида составляет около 10%) значительно сокращают продолжительность жизни больных шизофренией, которая в среднем на 10 лет меньше, чем в популяции. Шизофрения является заболеванием, которое наносит большой экономический ущерб [Гурович И.Я., Любов Е.Б., 2003, Rossler, 2005]. Имеются данные, указывающие на значительное финансовое бремя шизофрении для общества в России, – 4980 млн. руб. в год или 0,2% ВВП. Эти данные демонстрируют, что проблема терапии шизофрении актуальна и является одной из ведущих в современной психиатрии.

Проблема резистентности при лечении больных с психическими расстройствами и, в частности, с шизофренией является одной из наиболее актуальных в современной психиатрии. Это связано с тем, что до 30% пациентов, оказываются устойчивыми к применению стандартных антипсихотических препаратов [Мосолов С.Н., 2002].

Одним из наиболее эффективных психофармакологических средств, используемых при резистентной шизофрении является атипичный антипсихотический препарат клозапин, его эффективность доказана во многих рандомизированных клинических испытаниях [Foussias G., 2010, Van Sant S.P., 2011]. Однако, в связи с сравнительно плохой переносимостью клозапина (гиперседация, агранулоцитоз, судорожный синдром, метаболические нарушения) его использование в психиатрической практике имеет известные ограничения у большого числа пациентов [Flanagan R.J., 2008].

Вместе с тем, при резистентной шизофрении используются также немедикаментозные способы преодоления резистентности, например электросудорожная терапия, плазмаферез, гипербарическая оксигенация, иглорефлексотерапия и другие, использование которых зачастую может быть сопряжено с организационными трудностями [Ширяев О.Ю., 1998].

Все это обуславливает необходимость разработки новых способов преодоления резистентности, которые будут демонстрировать эффективность, безопасность и доступность. В связи с этим, привлекают внимание методы использования низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) и электроактивированного водного раствора (ЭАВР) - католита. ЭАВР не опасны для применения наружно и внутрь, это в 1988 году подтвердил Фармкомитет СССР (Решение Мо.211-252*/791). Используемая нами жидкость (католит) по Заклчению Воронежского Санэпиднадзора соответствуют ГОСТу «питьевая вода» (Сан ПиН 2.1.4.559-96).

Учитывая возможное антиоксидантное, иммуномодулирующее и психоэнергизирующее действие НИЛИ инфракрасного диапазона в импульсном режиме с высокой мощностью импульса может быть использовано в комплексной терапии больных с фармакорезистентной шизофренией с целью преодоления резистентности.

Представленные выше данные свидетельствуют о возможности решения актуальной задачи психиатрии и фармакологии: обоснование путей повышения эффективности лечения шизофрении комбинированным применением

флупентиксола и НИЛИ на фоне использования жидкости с отрицательным окислительно-восстановительным потенциалом – католита, которое можно реализовать на основе анализа соотношения показателей психического состояния и безопасности психофармакотерапии, что и явилось основой настоящей работы.

Цель исследования: разработать оптимальный способ повышения эффективности лечения пациентов с фармакорезистентной шизофренией.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность применения флупентиксола (флюанксола) при фармакорезистентной шизофрении.

2. Исследовать применение флупентиксола в комбинации с НИЛИ и на фоне введения католита для преодоления фармакорезистентности при шизофрении.

3. Определить возможность повышения эффективности терапии фармакорезистентной шизофрении одновременным включением в программу лечения флупентиксола, НИЛИ и католита.

3. Оценить переносимость антипсихотической терапии на фоне применения НИЛИ и католита и обосновать необходимость использования корректоров антипсихотической терапии.

5. Разработать научно-методические рекомендации по совершенствованию лечения фармакорезистентной шизофрении.

Научная новизна. Впервые установлено, что при применении НИЛИ в сочетании с флупентиксолом на фоне стандартного лечения отмечается положительный терапевтический ответ по сравнению с монотерапией флупентиксолом и НИЛИ. При использовании флупентиксола на фоне введения католита установлены ранее неизвестные данные: уменьшение выраженности ЭПС, что позволяет уменьшить частоту использования корректоров антипсихотической терапии. В работе доказано, что одновременное применение флупентиксола, НИЛИ на фоне введения католита является оптимальным сочетанием по сравнению со стандартной психофармакотерапией, монотерапией флупентиксолом, комбинацией флупентиксола и НИЛИ и применения флупентиксола на фоне введения католита. Разработана новая научная идея по снижению ОВП жидких сред организма для улучшения лечебной реализации действия низкоинтенсивного лазерного излучения и нейролептика, обогащающая научную концепцию о преодолении фармакорезистентности при шизофрении.

Практическая значимость. При наличии признаков фармакорезистентности при шизофрении целесообразным представляется использование флупентиксола в дозе 30 мг в сутки в комбинации с НИЛИ в виде надвенного облучения, что приводит к улучшению состояния (преодолению фармакорезистентности) пациентов.

Включение в программу лечения католита 2 мл/кг в сутки одновременно с флупентиксолом и НИЛИ приводит к уменьшению побочных эффектов психофармакотерапии и уменьшению нагрузки в виде корректоров ЭПС.

Разработанная программа преодоления фармакорезистентности при шизофрении используется в практической деятельности Воронежского областного психиатрического диспансера. Эффективность внедрения обеспечивается разработкой теоретической базы для оптимизации процессов преодоления фармакорезистентности при шизофрении, снижения побочных эффектов психофармакотерапии.

Материалы диссертационного исследования включены в преподавание соответствующих разделов курсов фармакологии и психиатрии ВГМА им. Н.Н. Бурденко.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование стандартной ПФТ при фармакорезистентной шизофрении не дает должного терапевтического эффекта, равно как и включение в программу лечения флупентиксола в режиме монотерапии.

2. Применение флупентиксола одновременно с НИЛИ повышает эффективность лечения фармакорезистентной шизофрении, что выражается в уменьшении выраженности психопродуктивной симптоматики, регистрируемой с помощью шкалы PANSS.

3. Одновременное применение флупентиксола и католита улучшает переносимость антипсихотического препарата и позволяет реже прибегать к использованию корректоров.

4. Включение в программу лечения флупентиксола, НИЛИ и католита позволяет устранить основные признаки фармакорезистентности при шизофрении и снизить необходимость применения корректоров психофармакотерапии.

Апробация работы

Результаты исследований, представленных в диссертации, доложены на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии, наркологии, медицинской психологии», Воронеж, (2006, 2007, 2008, 2011, 2012, 2013), Международном конгрессе «Человек и лекарство», Москва (2007, 2008), научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы оказания психиатрической помощи в Северо-Западном регионе Российской Федерации», Калининград, (2007), Всероссийской конференции молодых ученых, организованная Воронежской государственной медицинской академией им. Н.Н.Бурденко и Курским государственным медицинским университетом, Воронеж, Курск, (2007, 2008), Общероссийской конференции «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями», Москва (2008), II национальном конгрессе по социальной психиатрии, Москва, (2006), заседании Воронежского отделения Российского общества психиатров (2009), заседании коллективов кафедр фармакологии психиатрии с наркологией ВГМА им. Н.Н. Бурденко (2013).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления и разработке дизайна исследования. Им проведён информационно-патентный поиск и обзор данных литературы по теме диссертационного исследования. Соискателем лично реализованы все исследования с участием 99 пациентов в условиях психиатрического стационара; самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных, на основе которых составлены таблицы и выполнены рисунки; проанализированы материалы исследования и сделаны аргументированные выводы. Представление полученных научных материалов в публикациях осуществлялось при личном участии автора в 70-80%.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 123 страницах печатного текста, построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав собственных результатов исследования и главы обсуждения результатов, заключения, выводов, научно-практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 148 источников, из них 85 отечественных и 63 зарубежных авторов, и приложения. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 12 рисунками, приведены 2 клинических примера.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования. Исследование проводилось в 2005-2011 гг. на базе Воронежского областного клинического психоневрологического диспансера (гл. врач Эльтекова Э.В.), корпус №1, в дифференциально-диагностическом отделении №1 (зав. отделением Заложных П.Б.), являющегося клинической базой кафедры психиатрии с наркологией (зав. кафедрой: д.м.н., проф. Ширяев О.Ю.), на кафедре фармакологии (зав. проф. К.М. Резников) ГБОУ ВПО “Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко” (ректор д.м.н., проф. Есауленко И.Э.).

2.1. Общая характеристика обследуемых пациентов

При проведении исследования были соблюдены этические нормы, изложенные в Хельсинской декларации 1964 года, модифицированной 41 Всемирной Ассамблеей, Гонконг, 1989 г. и 52-й Генеральной ассамблеей ВМА, Эдинбург, Шотландия (Великобритания), октябрь 2000г., в Лиссабонской Декларации о правах пациентов, принятой 34-й Всемирной медицинской ассамблеей 1981 г., в разделе V Кодекса врачебной этики, одобренного II(XVIII) Всероссийским Пироговским съездом врачей (7.06.1997г). Пациенты имели право прекратить свое участие в исследовании в любое время, независимо от причины.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Установленный диагноз параноидной шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением (F20.01 и F20.02 по критериям МКБ-10) на протяжении не менее одного года,
2. Число обострений не менее 2,
3. Наличие признаков резистентности — неуспешность как минимум двух курсов терапии антипсихотическими препаратами длительностью не менее 8 недель каждый,
4. Использование клозапина в анамнезе, не приведшего к улучшению состояния, либо интолерантность к его побочным эффектам,
5. Отмена антипсихотических препаратов в течении 7 дней до начала исследования, в случае использования пролонгированных форм - до включения в исследование должно было пройти не менее 5 недель,
6. Согласие о сотрудничестве, подписание формы информированного согласия.

Критерии исключения:

1. Наличие сопутствующей наркологической патологии или обострения соматического заболевания,
2. Наличие сопутствующего органического поражения ЦНС,
3. Возраст младше 18 и старше 60 лет,
4. Наличие ЭПС (как ранних, так и поздних) на момент включения в исследование,
5. Использование тиоксантенов, НИЛИ, католита в анамнезе.
6. Нежелание пациента сотрудничать с врачом.

Скрининговому обследованию подверглись 148 пациентов, после проверки по критериям включения и исключения в исследование было включено 104 пациента мужского пола, страдающих параноидной шизофренией с эпизодическим течением (F20.01). В дальнейшем 5 пациентов отказались от участия в исследовании (по разным причинам). Всего исследование завершили 99 пациентов,

данные которых были статистически обработаны. Средний возраст пациентов составил $32,4 \pm 5,3$ года, средняя длительность заболевания $11,7 \pm 2,7$ лет.

Для оценки показателей больных между различными схемами терапии фармакорезистентной шизофрении все пациенты, включенные в исследование, были рандомизировано разделены на 5 групп, исследование проводилось открытым методом. Рандомизация проводилась методом конвертов.

Распределение пациентов по группам представлено в таблице.

Таблица

Распределение пациентов по группам

Группа	Кол-во пациентов	Режим терапии
1	19	флупентиксол (ФЛ), в суточной дозе 30 мг (10 мг 3 раза в сутки)
2	18	30 мг ФЛ в сутки, а также низкоинтенсивную лазерную терапию в виде надвенного облучения красным излучением длиной волны 0,63-0,69 мкм и мощностью 1-2 мВт в течение 10-20 мин (ФЛ+НИЛИ),
3	22	получали 30 мг ФЛ в сутки, а также католит (КТ) по 2 мл/кг массы внутрь 2 раза в первую половину суток (ФЛ+КТ)
4	20	пациенты получали 30 мг ФЛ, а также НИЛИ и КТ (ФЛ+НИЛИ+КТ)
5	20	стандартная психофармакотерапия (СПФТ), получаемый антипсихотический препарат галоперидол 10-20 мг в сутки или трифлуоперазин 15-20 мг в сутки

Дизайн исследования представлен на рис.1.

В работе использовались следующие методы исследования:

- 1) клинико-психопатологический;
- 2) психометрический (оценка по шкале PANSS);
- 3) оценка безопасности с помощью шкалы Симпсона-Ангуса (SAS);
- 4) статистический.

Проводился расспрос пациента и анализ данных медицинской документации. Выяснялся подробный анамнез заболевания, особенности течения расстройства (возраст дебюта, количество поступлений в стационар, изучение психопатологической структуры приступов и ремиссий, влияние психофармакотерапии (ПФТ) на динамику симптоматики болезни).

Психометрический метод включал в себя оценку по шкале позитивных и негативных синдромов – The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), разработанную S.R. Kay, A. Fiszbein, K.A. Opler [Мосолов С.Н., 2001, Kay S., 1987] и являющейся одной из наиболее распространенных и валидных шкал, используемых в психиатрии [Lindenmeyer J.P., 1984, Opler L.A., 1984]. Бланк регистрации и профиль PANSS представлены в приложении.

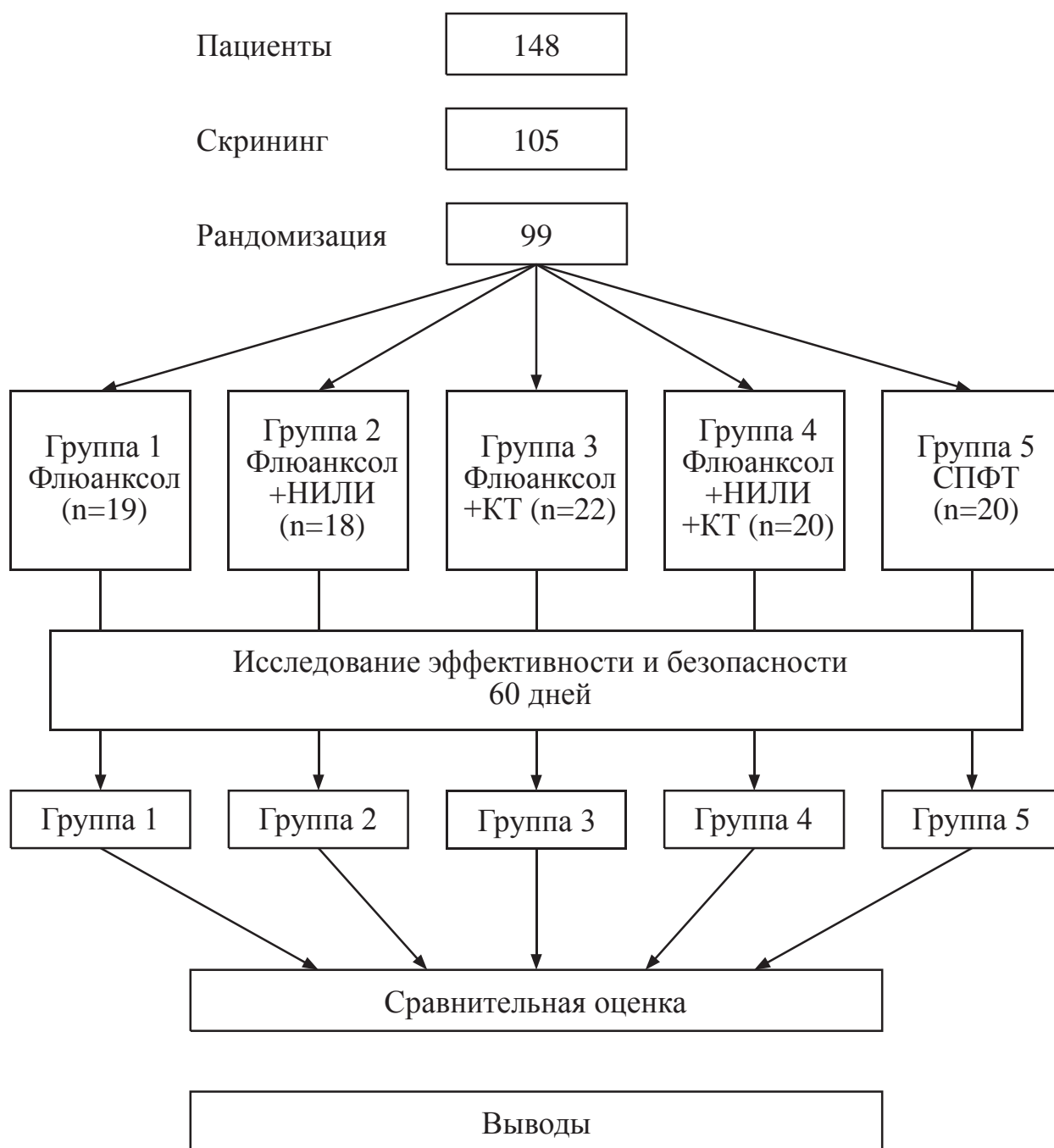


Рис. 1. Дизайн исследования

Оценка безопасности проводилась с помощью шкалы Симпсона-Ангуса (SAS). Данная шкала представляет собой валидный метод оценки ранних экстрапирамидных симптомов (ЭПС), являющихся одним из наиболее частых побочных действий антипсихотических средств.

Шкала была разработана в 1970 году [Simpson G.M., 1970] и включает в себя оценку по 10 признакам, оцениваемых в баллах от 0 (минимальная выраженность) до 4 (максимальная выраженность).

Для оценки достоверности полученных результатов использовался ряд методов. Выбор метода статистической обработки основывался на рекомендациях Е.В. Сидоренко [Сидоренко Е.В., 2002], Е.В. Гублера [Гублер Е.В., 1973] и Хафизьяновой Р.Х. [Хафизьянова Р.Х. и др., 2006].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6,0, реализованной в операционной среде Windows 7.

На первом этапе математической обработки данные были проверены на нормальность распределения с помощью методов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Учитывая, что количество наблюдений в одной группе было менее 30 и данные не всегда были нормально распределены, правомочно использовать только непараметрические критерии.

Для оценки различий между выборками по уровню признака использовался непараметрический критерий U Манна-Уитни. Данный критерий был выбран потому, что большинство полученных данных не являлись нормально распределенными. Метод был предложен F. Wilcoxon [Wilcoxon F., 1945], а впоследствии переработан Н.В. Mann и D.R. Whitney [Mann Н.В., 1947]. Он определяет, достаточно ли мала зона перекрещивающихся значений между двумя рядами (ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же во второй выборке). Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны. Достоверными считались данные с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная характеристика позитивной симптоматики по шкале PANSS при различных программах лечения шизофрении представлена на рис. 2.

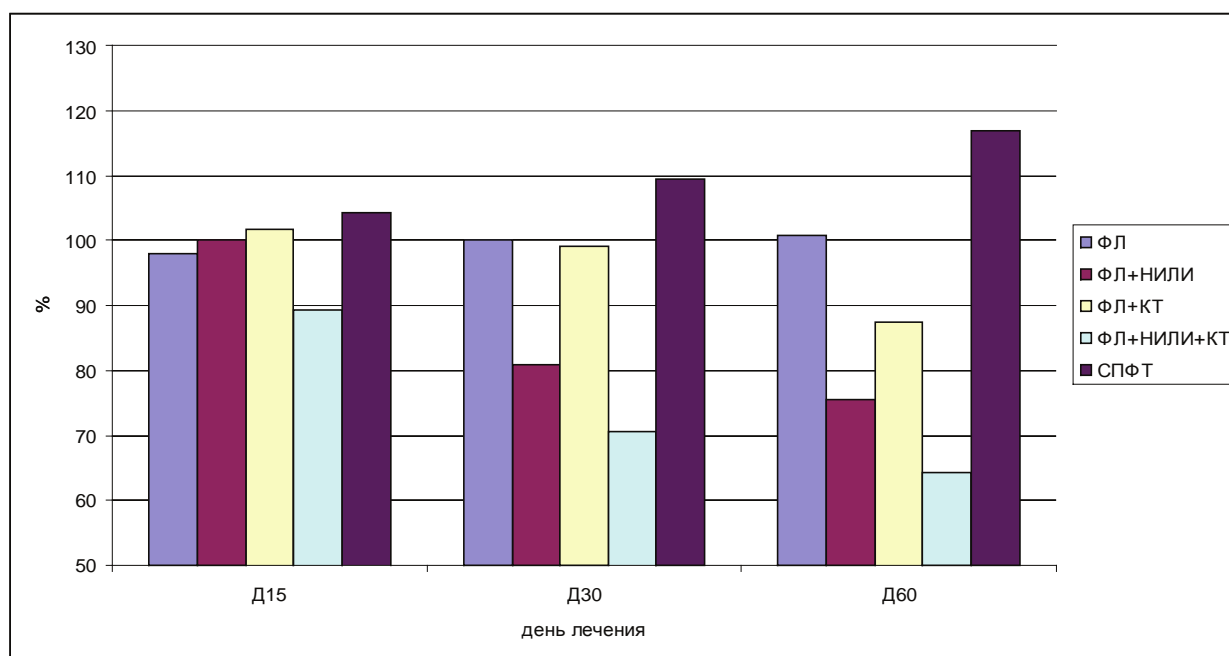


Рис. 2. Сравнительная характеристика позитивной симптоматики (%) по шкале PANSS при различных программах лечения шизофрении

Анализ материалов, представленных на рис.2 свидетельствует о том, что СПФТ повышает выраженность позитивной симптоматики на 30-е и 60-е сутки лечения, а включение в программу лечения флупентиксола предотвращает это повышение, т.е. не оказывает позитивного влияния на данный показатель. В случае одновременного включения в программу лечения флупентиксола и НИЛИ вызывает уменьшение выраженности позитивной симптоматики по шкале PANSS на

30-е и 60-е сутки лечения. Если вместо НИЛИ использовалось введение внутрь католита, то такой эффект был выражен только на 60е сутки. И только при одновременном применении нейролептика, НИЛИ и католита происходят наиболее выраженные позитивные изменения данного показателя начинаясь с 15-х суток лечения. Приблизительно такая же картина выявляется и в отношении негативной симптоматики (рис.3.).

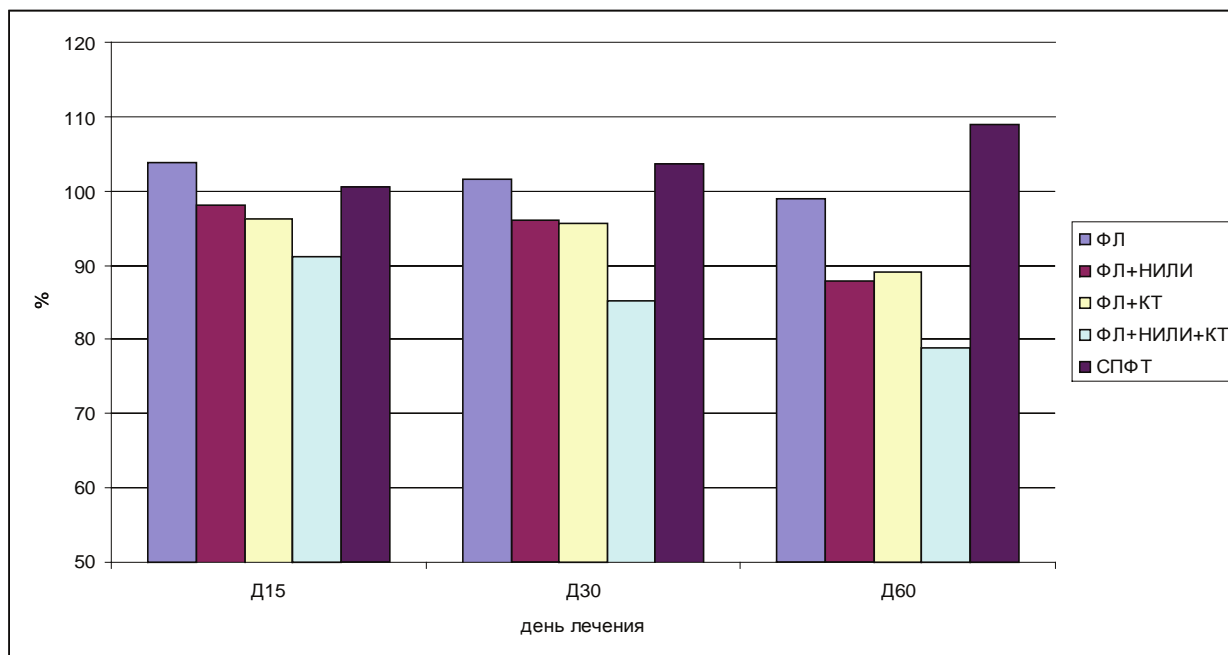


Рис. 3. Сравнительная характеристика негативной симптоматики (%) по шкале PANSS при различных программах лечения шизофрении

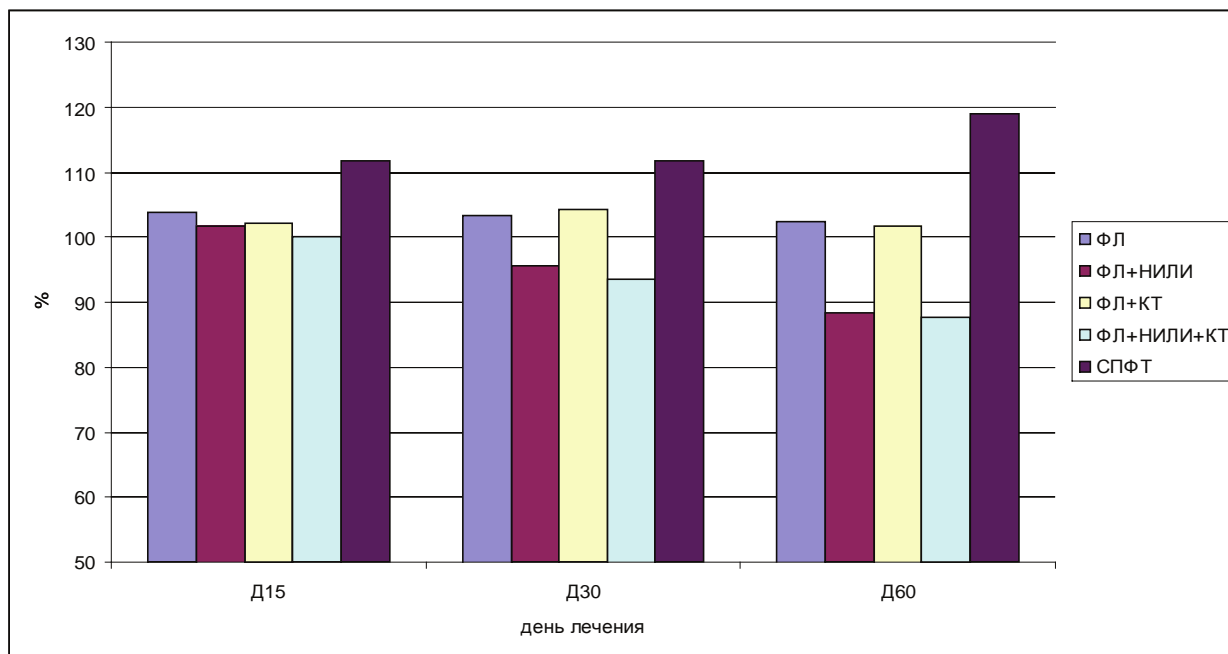


Рис.4. Сравнительная характеристика общей симптоматики (%) по шкале PANSS при различных схемах лечения шизофрении

Повышение данного показателя при СПФТ выражено несколько меньше, а включение флупентиксола практически не сказывается на лечебном процессе. Использование в процессе лечения данного нейролептика совместно с НИЛИ приводит к существенному снижению показателя негативной симптоматики PANSS только на 60-е сутки лечения, а совместно с католитом во все сроки лечения, но особенно на 60-е сутки. Если в программу лечения вводились все 3 компонента, то этот показатель снижался во все сроки лечения, что свидетельствует об улучшении лечебного процесса. Изменения общей симптоматики по шкале PANSS при различных программах лечения можно проследить по показателям рисунка 4.

Оказалось, что и в отношении этого показателя представленные выше закономерности изменений сохраняются. Так, стандартная психофармакотерапия вызывает существенное повышение данного показателя, а степень его повышения при введении в программу лечения флупентиксола препятствует этим изменениям. Если же флупентиксол вводили на фоне приёма католита, то позитивная тенденция в лечении не выявлялась, тогда, как если вместо католита использовалось НИЛИ, то на 30-е и 60-е сутки лечения можно отметить существенное улучшение пациентов, что также можно отметить и при одновременном применении данного нейролептика, НИЛИ и католита.

Для уточнения выявленных изменений проведена оценка по 5 кластерам – анергия, нарушения мышления, возбуждение, параноидное поведение и депрессия, а также сумма дополнительных симптомов. Сопоставительный анализ по кластеру анергия можно провести по рис. 5.

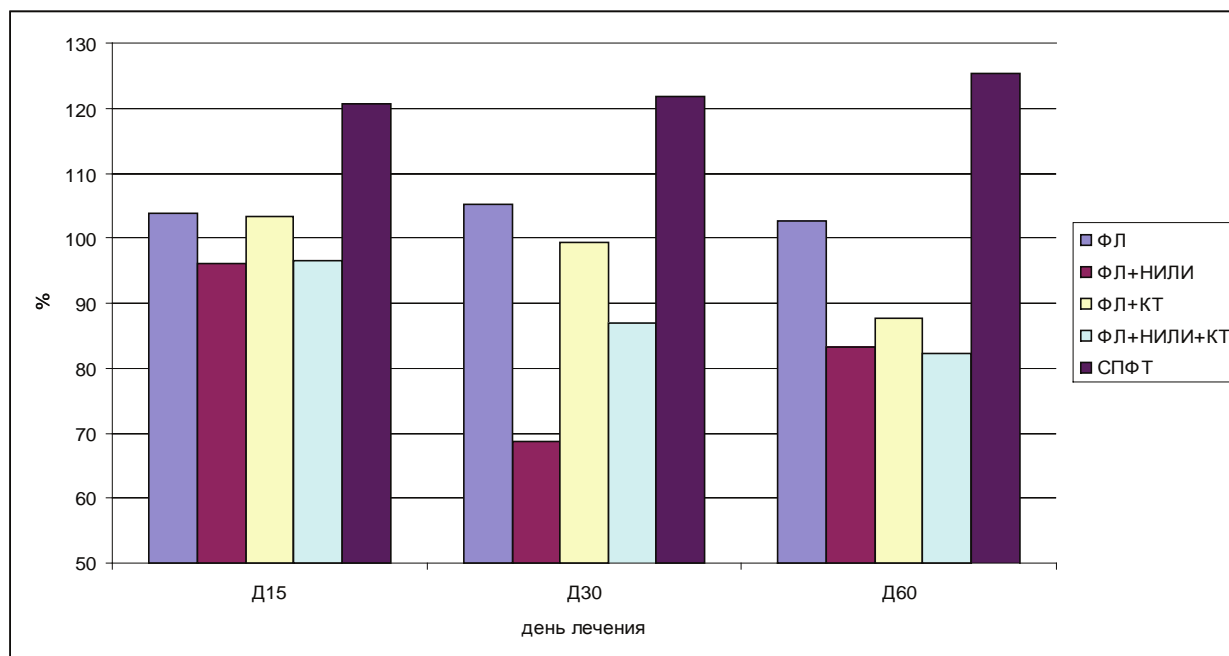


Рис. 5. Сравнительная характеристика кластера «анергия» (%) шкалы PANSS при различных программах лечения шизофрении

Изменения показателя при СПФТ и применения флупентиксола в её составе приблизительно соответствуют изменениям, представленным выше. Включение НИЛИ на фоне действия указанного нейролептика в наибольшей степени снижает этот показатель, особенно на 30-е сутки лечения, но если вместо НИЛИ использовалось введение католита, то такие положительные изменения проявлялись только на 60-е сутки. Применение сочетания: препарат, НИЛИ католит приводило к по-

степенному снижению данного показателя. Следовательно, отрицательный ОВП жидкостей организма на 30-е сутки несколько снижает интенсивность действия флупентиксола в отношении данного показателя, а на 60-е – его эффект стабилизируется.

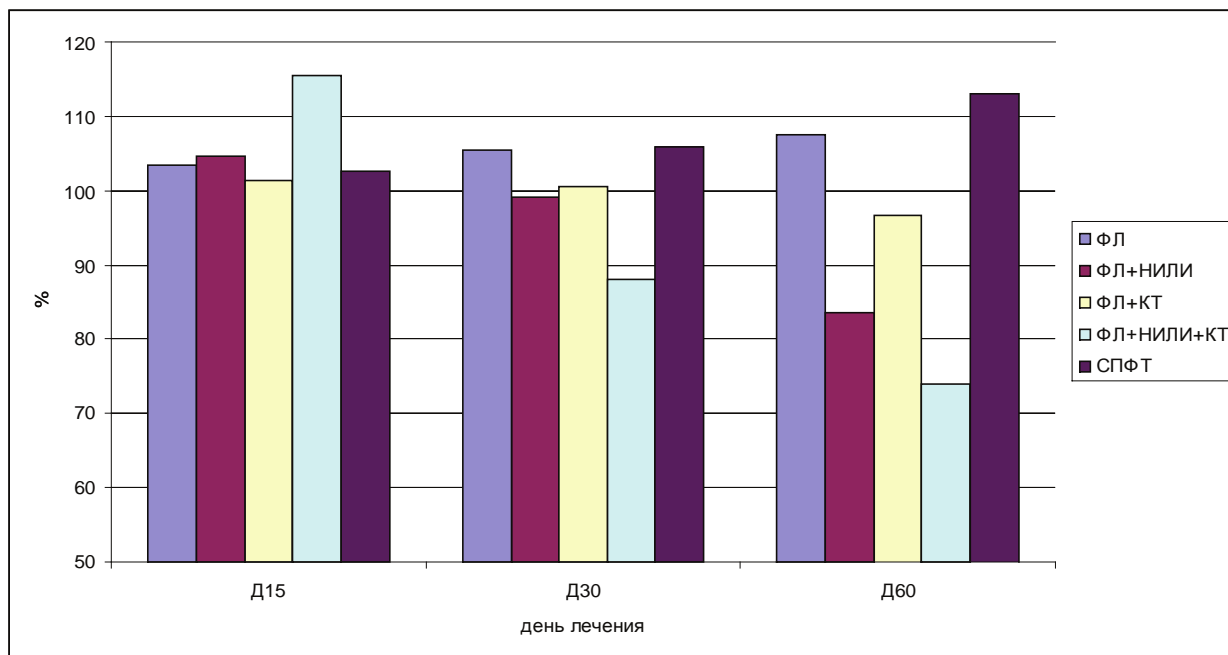


Рис. 6. Сравнительная характеристика кластера «нарушение мышления» (%) шкалы PANSS при различных программах лечения шизофрении

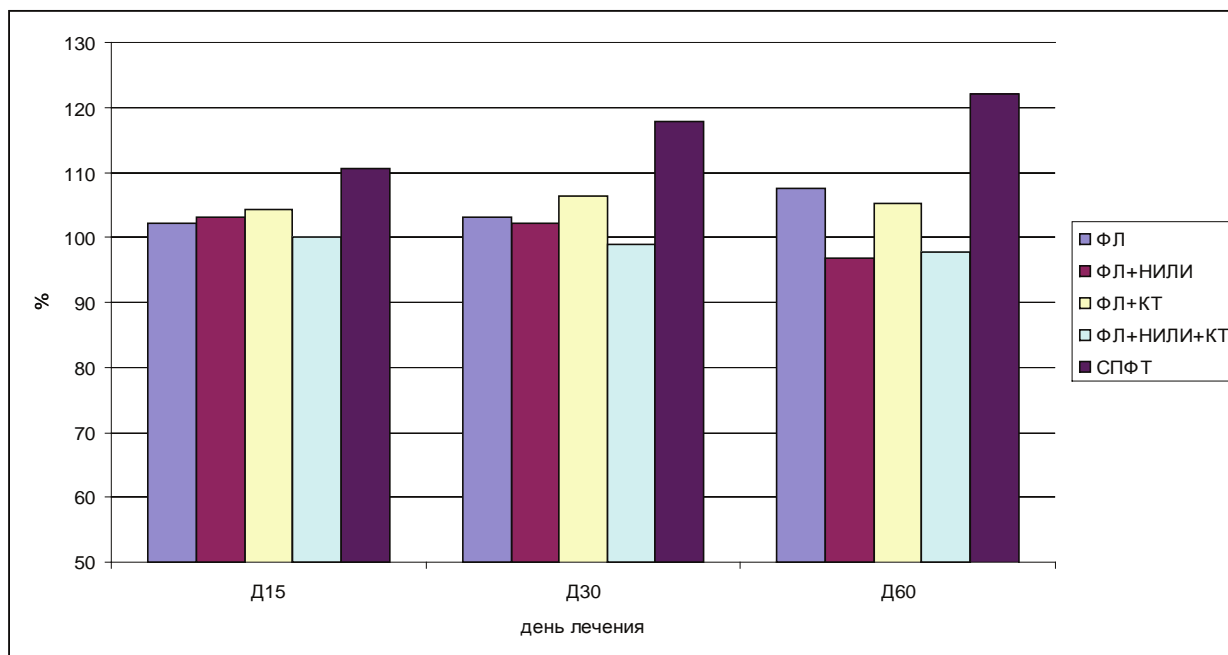


Рис. 7. Сравнительная характеристика кластера «возбуждение» (%) шкалы PANSS при различных программах лечения шизофрении

Показатель кластера «нарушение мышления» при СПФТ увеличивается только на 60-е сутки, в этот же срок он увеличен и при использовании флу-

пентиксрла, включение в программу лечения НИЛИ или католита снижает его только на 60-е сутки. В случае одновременного применения исследуемого нейролептика, НИЛИ и католита происходит увеличение данного показателя на 15-е сутки лечения, но на 30-е и 60-е наблюдается существенное снижение данного показателя. Такое изменение кластера «нарушение мышления» требует специального изучения. Интересные изменения кластера «возбуждение» представлены на рис. 7. Оказалось что стандартное лечение, как и использование в качестве основного нейролептика флупентиксола вызывает повышение этого показателя, что характеризуется сохранение состояния фармакорезистентности. Во всех других случаях комбинированного лечения изменений по сравнению с состоянием до лечения изменений не происходило.

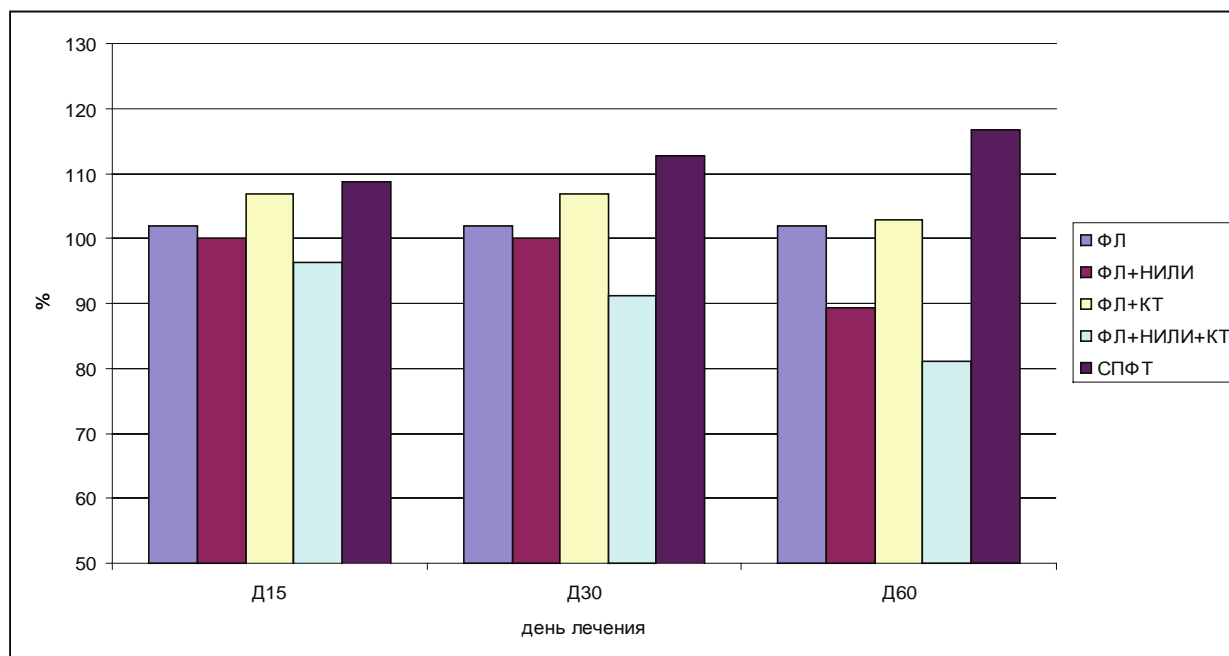


Рис. 8. Сравнительная характеристика кластера «параноидное поведение» (%) шкалы PANSS при различных программах лечения шизофрении

На рис. 8. можно проанализировать изменения кластера «параноидное поведение». Изменение данного показателя при СПФТ и использовании флупентиксола самостоятельно и в комбинации с католитом не устраняют признаков фармакорезистентности, включение в данную программу лечения НИЛИ даёт положительный эффект на 60-е сутки лечения. И только, если проводилось комплексное лечение с применением всех 3-х компонентов: флупентиксола, НИЛИ и католита, то положительный эффект отмечался начиная с 15-х суток лечения. В этом случае снижение ОВП внутренних сред организма по-видимому оказывает потенцирующее действие на эффект флупентиксола.

Наиболее интересные результаты исследования выявляются при анализе изменений кластера «депрессия» (рис. 9.).

По кластеру «депрессия» чётко выявляется углубление фармакорезистентности при стандартном лечении шизофрении. Применение флупентиксола самостоятельно, в комбинации с НИЛИ и в комбинации с католитом приводит приблизительно к одинаковому положительному эффекту во все сроки наблюдения, с большей выраженностью этих изменений на 60-е сутки. Если одновременно в программу лечения вводились флупентиксол, НИЛИ и католит, то выраженность лечебного эффекта была больше, особенно к 60-ым суткам лечения.

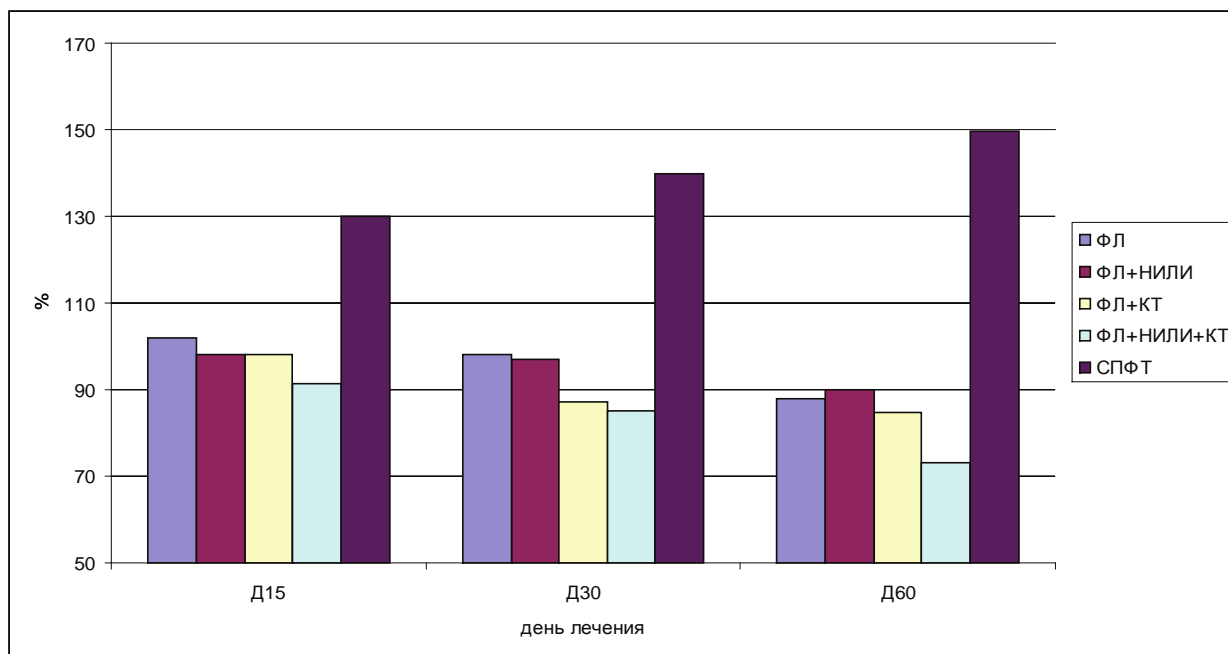


Рис. 9. Сравнительная характеристика кластера «депрессия» (%) шкалы PANSS при различных программах лечения шизофрении

Анализ необходимости использования корректоров лечения при различных программах лечения можно провести по материалам рис.10.

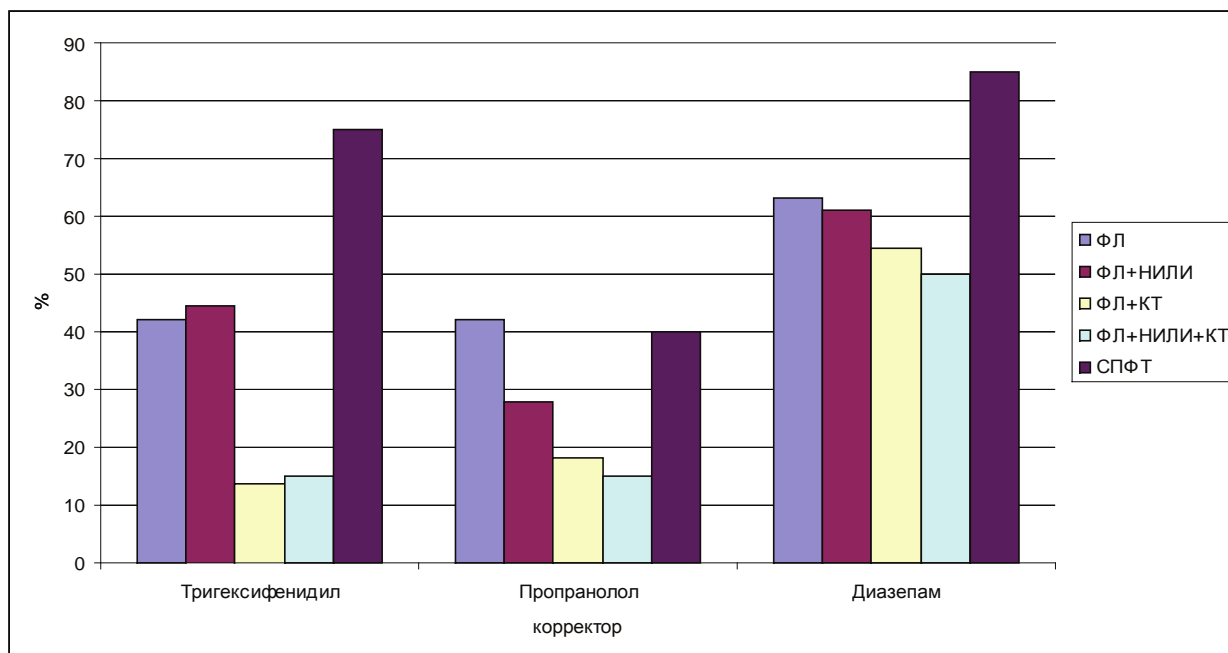


Рис.10. Сравнительная характеристика необходимости использования корректоров лечения на 7-е сутки при различных режимах лечения шизофрении

Представленные данные свидетельствуют о том, что уже на 7 сутки лечения применение тригексифенидила необходимо в 75% при применении СПФТ, и только в 40% при включении в программу лечения флупентиксола самостоятельно и в комбинации с НИЛИ. В тех случаях, когда для лечения использовался

флупентиксол в комбинации с католитом и в комбинации с НИЛИ и католитом, то коррекция была необходима не более чем в 15%.

Коррекция пропранололом в это срок была необходима в 40% при использовании СПФТ и флупентиксола. Наименьшая необходимость применения пропранолола отмечается в случае использования с лечебной целью флупентиксола, НИЛИ и католита.

Необходимость использования диазепама для коррекции лечения в более чем 80% была при СПФТ, тогда как при применении флупентиксола самостоятельно и в комбинации с НИЛИ требовалось в пределах 60%, а при одновременном применении с католитом и особенно с НИЛИ и католитом уже в пределах 50%. Эти материалы свидетельствуют о том, что необходимость применения транквилизатора была большей, чем остальных препаратов.

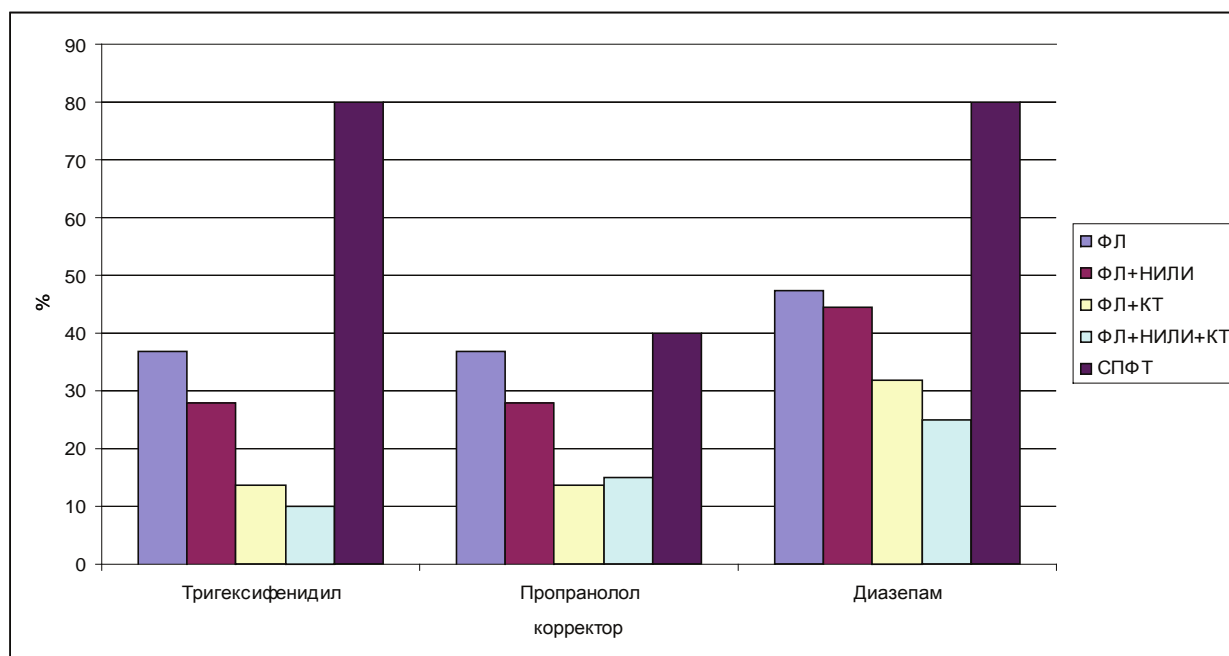


Рис. 11. Сравнительная характеристика необходимости использования корректоров на 30-е сутки при различных режимах лечения шизофрении

Выявленные тенденции в необходимости использования корректоров лечения на 7-е сутки, сохраняются и на 30-е сутки, с тем лишь различием, что % необходимости их применения несколько ниже. Стоит подчеркнуть, что возможность проявлений негативного характера лечения менее всего выражена при одновременном применении флупентиксола, НИЛИ и католита.

Подобные материалы, но на 60-е сутки лечения представлены на рис. 12.

Применение тригексифенидила и в этот срок лечения (60-е сутки) больше необходимо при СПФТ, но уже при использовании программы лечения с включением флупентиксола и флупентиксола с НИЛИ эта потребность уменьшается в 2-3 раза. Если же лечение проводилось флупентиксолом в комбинации с католитом или флупентиксолом в комбинации с НИЛИ и католитом, то требовалась коррекция тригексифенидиллом менее чем в 10%.

Пропранолол для коррекции недостатков лечения был необходим ещё в меньшей степени, чем тригексифенидил при всех программах лечения шизофрении, однако и для этого препарата потребность была наименьшей, если для лечения использовался флупентиксол с католитом или флупентиксол с НИЛИ и католитом.

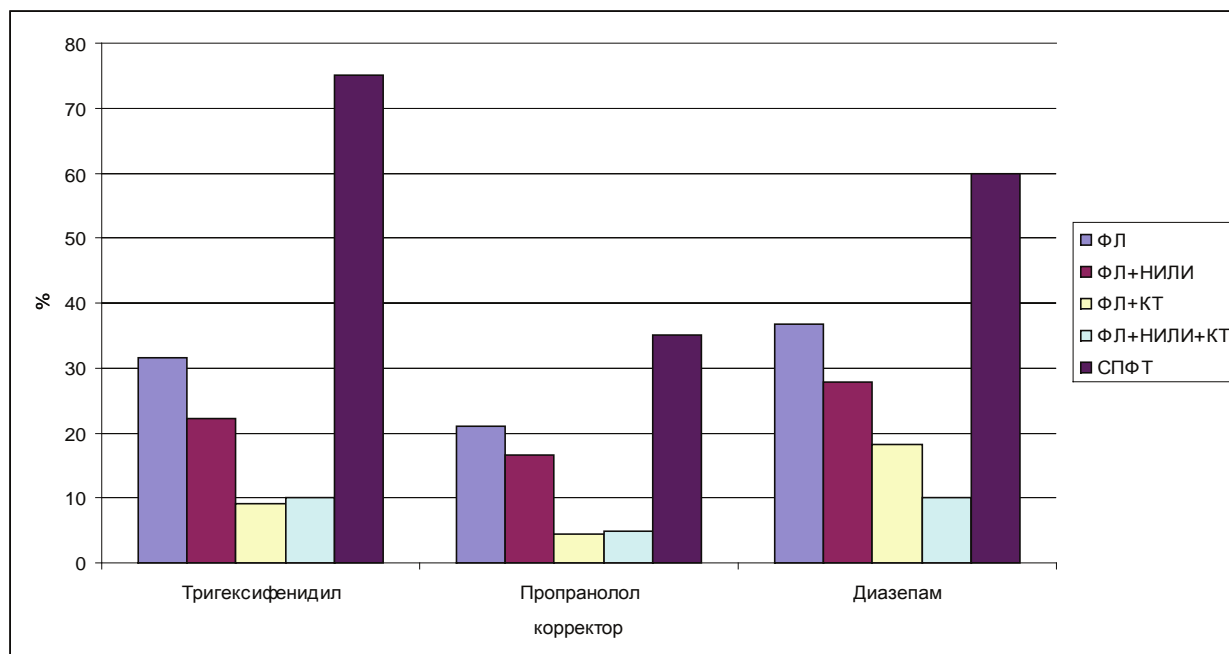


Рис. 12. Сравнительная характеристика необходимости использования корректоров на 60-е сутки при различных режимах лечения шизофрении

В этот срок лечения была меньшая потребность использования диазепама, хотя следует подчеркнуть, что этот препарат был необходим в большей степени при СПФТ и в наименьшей в том случае, когда использовался флупентиксол в комбинации с католитом и особенно одновременно с католитом и НИЛИ.

Отмеченные Картелишевым А.В и др. (2001) полная безопасность применения НИЛИ и отсутствие побочных эффектов при введении католита (Прилуцкий В.И. Бахир В.М., 1997; Брездынук А.Д., 2007; Резников К.М., 2012 и др.) нашли полное подтверждение в данном исследовании. Более того их применение позволяет уменьшить негативные эффекты флупентиксола и тем самым повысить эффективность лечения.

Более эффективное лечебное действие флупентиксола в комбинации с НИЛИ и католитом скорее всего можно объяснить изменением биологических свойств биогенной воды, вызываемое католитом, и проявлением более широкого спектра терапевтического действия НИЛИ, реализуемого прежде всего в водной среде. Определённое значение в повышении эффективности и снижении побочных эффектов флупентиксола также имеет снижение ОВП жидких сред организма введением католита, обладающего антиоксидантным действием.

ВЫВОДЫ

1. Введение в программу лечения шизофрении нейролептика флупентиксола не оказывает существенного повышения эффективности при наличии явления фармакорезистентности.

2. Использование флупентиксола и НИЛИ, на фоне введения католита снижающего ОВП жидких сред организма и обладающего антиоксидантным действием, способствуют в наибольшей степени улучшению состояния пациентов, наиболее выражено снижая фармакорезистентность пациентов с шизофренией.

3. Применение в составе комплексного лечения фармакорезистентной шизофрении флупентиксола приводит к уменьшению частоты возникновения ранних ЭПС, по сравнению с использованием СПФТ.

4. Включение в состав комплексного лечения НИЛИ, способствуя снижению фармакорезистентности к психофармакотерапии, не оказывает значимого позитивного действия на возникновение ранних ЭПС.

5. Использование католита в составе комплексной терапии фармакорезистентной шизофрении позволяет значительно повысить переносимость антипсихотических препаратов и уменьшить количество принимаемых корректоров ЭПС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать при наличии признаков резистентности при шизофрении использование флупентиксола в дозе 30 мг в сутки в комбинации с НИЛИ в виде надвенного облучения на фоне введения внутрь жидкости с отрицательным ОВП (католитом) в дозе 2мл/кг массы 2 раза в сутки.

2. Рекомендовать для уменьшения побочных эффектов психофармакотерапии и снижения нагрузки в виде корректоров ЭПС использование католита внутрь в дополнение к антипсихотической терапии.

3. Использовать результаты исследования в учебных курсах фармакологии и психиатрии медицинских вузов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Повышение эффективности терапии шизофрении коморбидной с туберкулезом легких назначением флюанксола / О. Ю. Ширяев, Н. В. Федоров, Е. А. Валикова, И. С. Махортова // Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии : сб. тр. 8-й межрегион. науч.-практ. конф. – Воронеж, 2006. – Вып. 8. – С. 275-284.

2. Сравнительный анализ клинико-иммунологических показателей фармакорезистентных больных шизофренией, коморбидной с туберкулезом легких при назначении флюанксола и циклофрена / О. Ю. Ширяев, Н. В. Федоров, К. М. Резников, Е. А. Валикова, И. С. Махортова // Науч.-мед. вестн. Центр Черноземья. – 2006. – № 25 (III кв.). – С. 129-137.

3. Анализ частотных характеристик показателей гипер- и гиподисфункции иммунной системы фармакорезистентных больных шизофренией, коморбидной с туберкулезом легких при назначении флюанксола и циклоферона / О. Ю. Ширяев, Н. В. Федоров, К. М. Резников, Е. А. Валикова, И. С. Махортова // Науч.-мед. вестн. Центр Черноземья. – 2006. – № 25 (III кв.). – С. 142-151.

4. Ширяев, О. Ю. Анализ эффективности флюанксола и циклоферона при лечении больных шизофренией с проявлениями фармакорезистентности коморбидной с туберкулезом легких / О. Ю. Ширяев, Н. В. Федоров, Е. А. Валикова // Современное состояние и перспективы развития медицины : сб. науч. ст. – Воронеж, 2006. – Т. 2. – С. 88-95.

5. Оценка эффективности католита в терапии больных шизофренией с проявлениями фармакорезистентности / О. Ю. Ширяев, Е. А. Валикова, И. С. Махортова // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» : сб. материалов конгр. – М., 2007. – С. 478.

6. Анализ иммунологических показателей больных шизофренией, коморбидной с туберкулезом легких при назначении циклоферона / О. Ю. Ширяев, Н. В. Федоров, Е. А. Валикова, И. С. Махортова // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сб. материалов конгр. – М., 2007. – С. 516.

7. Ширяев, О. Ю. Оценка эффективности флюпентиксола и католита в терапии больных шизофренией с проявлениями фармакорезистентности / О. Ю. Ширяев, Е. А. Валикова, Н. В. Федоров // Материалы I Всерос. конф. молодых ученых, организованной Воронеж. гос. мед. акад. им. Н. Н. Бурденко и Курск. гос. мед. ун-том. – Воронеж, 2007. – Т. 1. – С. 154-158.

8. Ширяев, О. Ю. Сравнительный анализ различных схем лечения больных шизофренией с проявлениями фармакорезистентности / О. Ю. Ширяев, Е. А. Валикова // Приклад. информ. аспекты медицины. – Воронеж, 2007. – Т. 10, № 1. – С. 76-80.

9. Ширяев, О. Ю. Анализ динамики клинических и иммунологических показателей больных шизофренией с преимущественно негативными проявлениями при применении рисперидона / О. Ю. Ширяев, Р. Н. Романенко, Е. А. Валикова // Систем. анализ и управление в биомед. системах. – Воронеж, 2007. – Т. 6, № 2. – С. 516-519.

10. Ширяев, О. Ю. Анализ эффективности сочетания нейролептика и электроактивированного раствора в терапии больных шизофренией с проявлениями фармакорезистентности / О. Ю. Ширяев, Е. А. Валикова // Психическое здоровье и личность в меняющемся обществе : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Калининград, 2007. – С. 34.

11. Ширяев, О. Ю. Оценка эффективности различных схем лечения у больных шизофренией с проявлениями фармакорезистентности / О. Ю. Ширя-

ев, Е. А. Валикова, И. С. Махортова // XV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» : сб. материалов конгр. – М., 2008. – С. 487.

12. Ширяев, О. Ю. Эффективность комбинированного применения электроактивированного водного раствора и нейролептика в терапии больных шизофренией / О. Ю. Ширяев, Е. А. Валикова, И. С. Махортова // Материалы Общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011)». – М., 2008.

13. Ширяев, О. Ю. Эффективность применения флюпентиксола у больных шизофренией с явлениями фармакорезистентности / О. Ю. Ширяев, Е. А. Валикова, И. С. Махортова // Актуальные проблемы оказания психиатрической помощи в Северо-Западном регионе Российской Федерации : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб, 2008. – С. 117-118.

14. Валикова, Е. А. Повышение эффективности психофармакотерапии больных шизофренией с проявлениями фармакорезистентности при назначении флюанксола и католита / Е. А. Валикова, Н. В. Федоров // Социальные преобразования и психическое здоровье : материалы II нац. конгр. по соц. психиатрии. – М., 2006. – С. 72.

15. Валикова, Е. А. Опыт использования флюанксола при лечении шизофрении с проявлениями фармакорезистентности / Е. А. Валикова // Современное состояние и перспективы развития медицины: сб. науч. ст. – Воронеж, 2006. – Т. 2.

16. Анализ динамики психопатологических проявлений фармакорезистентных больных шизофренией при назначении флюанксола / Р. Г. Конопелько, Е. А. Валикова, Н. В. Федоров, С. В. Ларских, И. С. Махортова // Приклад. информ. аспекты медицины. – Воронеж, 2005. – Т. 8, № 1/2. – С. 93-99.

17. Валикова, Е. А. Влияние флюанксола на позитивные и негативные расстройства у фармакорезистентных больных шизофренией / Е. А. Валикова, Н. В. Федоров, И. С. Махортова // Актуальные вопросы психиатрии и медицинской психологии : сб. науч. тр. 8-й межрегион. науч.-практ. конф. – 2006. – Вып. 8. – С. 54-59.

18. Гамбург, Е. А. Коррекция ранних экстрапирамидных симптомов при лечении резистентной шизофрении / Е. А. Гамбург, О. Ю. Ширяев, М. К. Резников // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 105-106.

19. Гамбург, Е. А. Использование низкоинтенсивного лазерного излучения и католита в лечении фармакорезистентной шизофрении / Е. А. Гамбург, О. Ю. Ширяев // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 56, № 1.3. – С. 426-431.

20. Гамбург, Е. А. Сопоставительный анализ различных способов преодоления резистентности к фармакотерапии шизофрении / Е. А. Гамбург, К. М. Резников, О. Ю. Ширяев, А. Д. Брездынюк // Систем. анализ и управление в биомед. системах. – 2013. – Т.12, №2. – С. 430-435.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

МКБ-10 – Международная классификация болезней (10-й пересмотр)

НС – негативная симптоматика (по PANSS)

ОВП – окислительно-восстановительный потенциал

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

ОС – общая симптоматика (по PANSS)

ПАВ – психоактивные вещества

ПС – продуктивная симптоматика (по PANSS)

ПФТ – психофармакотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭАВР – электроактивированные водные растворы

ЭКГ – электрокардиография

ЭПС – экстрапирамидная симптоматика

ЭСТ – электросудорожная терапия

PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale (Шкала позитивных и негативных симптомов)

