



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85749** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61M 1/36 (2006.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 07985	(72) Винахідник(и): Сосін Іван Кузьмич (UA), Місна Олена Анатоліївна (UA), Місний Олег Миколайович (UA), Гончарова Олена Юріївна (UA), Чусьв Юрій Федорович (UA), Дейнека Федір Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки: 25.06.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2013, Бюл.№ 22	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОЛОНГОВАНОЇ БЛОКУЮЧОЇ ПРОТИРЕЦИДИВНОЇ ТЕРАПІЇ ОПІОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

(57) Реферат:

Спосіб пролонгованої блокуючої протирецидивної терапії опіоїдної залежності передбачає на першому підготовчому етапі детоксикаційну терапію (протягом 7-14 днів) за стандартними комплексними схемами, та по її завершенні здійснюють імплантацію одного з відомих блокаторів опіатних рецепторів. Крім цього превентивний комплекс детоксикаційної терапії доповнюють мембранним плазмаферезом, після чого імплантують препарат Продетоксон, і через 2 місяці ремісійного періоду здійснюють ідентичну повторну імплантацію з терміном блокуючої дії теж 2 місяці, а в разі випадків ідентифікації у пацієнта рецидивонебезпечних клінічних проявів у цей ремісійний період, проводять щомісячно одну таргетну купіруючу процедуру деблокуючого мембранного плазмаферезу за тією ж технологією та у поєднанні з психотерапевтичним потенціюванням.

UA 85749 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до наркології, і може бути застосована для стабілізації ремісійних станів засобом протирецидивної терапії при опіоїдній залежності.

Серед великого арсеналу медикаментозних засобів і методів лікування опіоїдної залежності найменш ефективними є такі, що застосовуються для таргетної стабілізації та пролонгації терапевтичних ремісій, у зв'язку з чим рецидивуючий перебіг опіоїдної адикції в наркологічній клініці є поширеним явищем, а тому пошук нових, більш ефективних підходів до протирецидивної терапії належить до надзвичайно актуальних сучасних проблем наркології. Нагальною задачею протирецидивної терапії у кожному конкретному випадку повинно бути превентивне попередження повернення пацієнта до прийому наркотиків, а при зривах - їх своєчасне купірування з метою недопущення продовженої наркотизації.

Відомий спосіб протирецидивної терапії опіоїдної залежності, при якій базовим фармакологічним препаратом є Налтрексон (Naltrexon) - повний конкурентний антагоніст μ -опіатних рецепторів («блокатор опіатних рецепторів» і, відповідно, «блокуюча терапія»). Усуває центральну та периферичну дію опіоїдів, у тому числі ендогенних ендорфінів. Форма випуску - таблетки Налтрексону гідрохлорид по 50 мг, 10 шт. в упаковці, приймається внутрішньо і не має психоактивних властивостей, що дозволяє звести до мінімуму ризик зловживання ним. Налтрексон - один з небагатьох препаратів, який спочатку був створений для лікування залежності від опіоїдів. Отже, мета лікування даним опіоїдним антагоністом відповідає критерію попередження систематичного прийому опіоїдних наркотиків при випадковому зриві лікувального процесу (Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Фармакотерапія в наркології / Под ред. Н.М. Жарикова. - М.: Медицина, 2000. - 352 с. - С. 193-195; Кузьминов В.Н., Абросимов А.С. Наркоманії, токсикоманії: фармакотерапія наркологічних захворювань // Лекарственные средства в наркопсихиофармакологии / Под ред. В.А. Шаповаловой, В.В. Шаповалова. - Харьков: Прапор, 2002. - С. 68-107).

Налтрексон попереджає типову наркотичну дію опіоїдів у разі їх раптового прийому (досягнення ейфорії в опійних наркозалежних при випадковому зриві), або (рідше) викликає виникнення псевдоабстинентного статусу в результаті «фармакологічного конфлікту» між Налтрексоном і прийнятими опіоїдами.

Препарат призначають перорально в дозі 50 мг на добу (350 мг на тиждень) протягом 6 місяців і більше. Вірогідність утримання від вживання опіоїдів зростає, якщо прийом Налтрексону контролюється медичним персоналом і родичами хворих.

Використання препарату на завершальному етапі детоксикаційної терапії абстинентного синдрому істотно знижує ймовірність повернення до прийому наркотику під час лікування в стаціонарі, а тривалий прийом - і після виписки з клініки. Це особливо актуально у пацієнтів з нестійкою антинаркотичною мотивацією. Надалі прийом Налтрексону дозволяє поліпшити психічний стан хворих, прискорює спонтанну редукцію афективних, неврозоподібних, вегетативних, психопатоподібних порушень, стимулює процеси соматичного оздоровлення, сприяє зниженню вираженості потягу до прийому наркотику, підвищенню ступеня особистісного преформованого критичного ставлення до хвороби, «розмивання адиктивних рис», полегшує включення пацієнтів у програми лікування та реабілітації і в підсумку дозволяє досягти підвищення якості ремісій. Таким чином Налтрексон належить до специфічної фармакологічної групи речовин - «засобів для корекції порушень при наркотичній (опіоїдній), а також інших формах (алкогольної) залежності».

Налтрексону гідрохлорид - біла кристалічна речовина, розчинна у воді. Фармакологічна дія - конкурентно блокує зв'язування агоністів або витісняє їх з опіатних рецепторів. Зменшує або знімає симптоматику, що спричиняється внутрішньовенною формою споживання опіатів. У шлунково-кишковому тракті абсорбується на 96 %, хоча ентеральна біодоступність зазвичай не перевищує 40 %. У печінці майже повністю (95 %) перетворюється в фармакологічно активні метаболіти, серед яких переважаючим є 6- β -налтрексол. Налтрексон і його метаболіти виводяться переважно нирками та з фекаліями (піддається кишково-печінковій циркуляції). При прийомі всередину Налтрексон починає діяти через 1-2 годину, блокуючи ейфорізуючу дію героїну протягом 24 годин. У дозі 50 мг (одноразовий прийом) блокує фармакологічні (наркотичні) ефекти опіоїдів (зокрема ейфорізуючий ефект) 25 мг в/в введення героїну протягом 24-48 годин, подвійна доза (100 мг) - протягом 48 годин, а 150 мг - на 3 доби. Настільки тривала дія при пероральному прийомі обумовлена тим, що основний метаболіт Налтрексону - 6- β -налтрексол - також володіє властивостями блокатора опіатних рецепторів, при цьому період напіввиведення (близько 13 годин) приблизно в 3 рази більше, ніж період напіввиведення самого Налтрексону (близько 4 годин). При тривалому призначенні попереджає рецидивування фізичної залежності до морфіну, героїну та інших опіатів.

Тривале протирецидивне лікування Налтрексоном починають тільки після 7-10-денного утримання від вживання опіоїдів, підтвердженого провокаційним налоксоновим тестом: препарат Налоксон у дозі 0,2-0,4 мг вводиться внутрішньовенно протягом 5 хвилин, підшкірно або внутрішньом'язово, після чого ретельно спостерігають за пацієнтом, намагаючись виявити ранні ознаки синдрому відміни - розширення зіниць, тахіпное, слюзотеча, ринорея і пітливість. Якщо протягом 15-30 хвилин немає реакції на введення Налоксону, препарат вводять повторно внутрішньовенно у дозі 0,4 мг або підшкірно в дозі 0,4-0,8 мг і знову спостерігають за пацієнтом. Якщо і при повторному введенні реакції на Налоксон немає, то це свідчить про відсутність фізичної залежності від опіоїдів на момент проведення цього дослідження. Слід пам'ятати про те, що Налоксонова проба може бути негативною в тому числі і у хворих опіоїдною залежністю, що знаходяться в стані ремісії.

Курсова протирецидивна терапія Налтрексоном розпочинається з пероральної дози 50 мг кожні 24 год. Але даний спосіб передбачає й інші альтернативні схеми лікування: 1) 50 мг кожен будній день і 100 мг у суботу, 2) 100 мг через день; 3) 150 мг через 2 дні; 4) 100 мг в понеділок, 100 мг у середу і 150 мг у п'ятницю.

Мінімальний курс - 3 місяці, рекомендований - 6 місяців, в окремих випадках - 12 місяців. Тривале призначення не викликає толерантності та залежності.

Разом з тим, спосіб не позбавлений недоліків, перш за все, пов'язаних з необхідністю тривалого прийому препарату: застосування наведених схем лікування збільшує ризик гепатотоксичності. Можливі проблеми, зумовлені тим, що більшість наркозалежних хворих, навіть при сформованій перевазі опіатів, споживають з різних причин і мотивів (прискорене досягнення, посилення і пролонгація ейфорії, самолікування по симптоматичним приводом і т.д.) психотропні препарати різних груп. Ізольований прийом Налтрексону може посилювати тенденцію до вживання алкоголю, транквілізаторів і снодійних засобів, препаратів індійської коноплі. Це вимагає поєднаного призначення Налтрексону з нормотіміками (Карбамазепіном, похідними Вальпроєвої кислоти), психотерапевтичної підтримки хворого. В цілому, по сукупності позитивних властивостей, Налтрексон, безумовно, може розглядатися як засіб вибору в протирецидивній терапії опіоїдної залежності. У зв'язку з помірним гепатотоксичним впливом Налтрексону, тривалий прийом ліків вимагає систематичного лабораторного контролю вмісту білірубину в крові, сироваткових трансаміназ.

Мають місце протипоказання у зв'язку з гіперчутливістю не тільки до Налтрексону, але й до Налоксону, станом абстиненції на тлі опіоїдної залежності, позитивним тестом на наявність опіоїдів у сечі, гострим гепатитом, печінковою недостатністю. Обмеженнями до застосування є порушення функції печінки і/або нирок, вагітність, годування груддю, дитячий і юнацький вік (до 18 років). Описані конкретні побічні ефекти тривалої пероральної налтрексонової терапії з боку ряду органів і систем: нервової системи та органів чуття, серцево-судинної системи, респіраторних органів, органів ШКТ, сечо-статевої системи та ін. Можливі алергічні реакції.

При зверненні за медичною допомогою до будь-якого фахівця пацієнт повинен інформувати про проходження курсу налтрексонової терапії.

Враховуючи численні недоліки зазначеного способу, обумовлені пролонгованим пероральним застосуванням таблетованої форми блокатора опіатних рецепторів Налтрексону, даний спосіб в клінічній наркології неодноразово удосконалювався, по-перше, за рахунок розробки нових лікарських форм препарату, в т.ч. депо-пролонгів та нових модифікацій його введення (внутрішньом'язового, імплантаційного), які підвищують селективність дії, зниження кількості і вираженості побічних ефектів, підвищення прихильності пацієнтів з залежністю від психоактивних речовин до терапії, яка здійснюється, по-друге, за рахунок створення способів комбінованих його варіантів (ад'ювантне поєднання Налтрексону з іншими фармакологічними препаратами, психотерапією, іншими немедикаментозними методами, які поліпшують комплайєнс в системі «лікар - пацієнт»).

Дослідженнями та клінічними спостереженнями було з'ясовано, що основною причиною зниження ефективності лікування станів залежності налтрексоновим методом є низький комплайєнс, провокуючий високий рівень рецидивів захворювання після припинення прийому препарату. Кількість пацієнтів, які продовжують приймати прописаний їм Налтрексон для перорального застосування, швидко убиває. Засобами вирішення проблем комплайєнса в даний час визнані пролонговані лікарські форми Налтрексону.

Відомий також спосіб блокуючої налтрексонової терапії при опіоїдній залежності, що базується на новій ін'єкційній пролонгованій лікарській формі Налтрексону, відомого під назвою Вівітрол. В одному флаконі Вівітролу міститься 380 мг Налтрексону у вигляді мікросфер (діаметром приблизно 100 мкм). З технологічної точки зору мікросфери являють собою полімерні матриці, насичені активно діючою субстанцією Налтрексоном, які забезпечують

повільне розсмоктування в м'язовій тканині препарату. Після введення Вівітролу активна діюча субстанція Налтрексону виділяється з мікросфер, досягаючи пікових концентрацій протягом 3 днів. Надалі, внаслідок дифузії і розсмоктування полімерної матриці, Налтрексон виділяється протягом більш ніж 30 днів.

Вівітрол призначається внутрішньом'язово (в/м), в сідничний м'яз. Препарат повинні вводити кваліфіковані медичні працівники тільки з використанням наявних в упаковці компонентів. Рекомендована доза - 380 мг в/м 1 раз на 4 тижні. Не допускається введення Вівітролу внутрішньовенно. Якщо хворий пропустить введення чергової дози, наступна ін'єкція повинна бути зроблена якомога швидше (От налоксона до вивітрола: блокаторы опиатных рецепторов в клинической практике /Линский И.В., Минко А.И., Кузьминов В.И др. // Український вісник психоневрології. - 2009. - Т. 17, Вип. 2. - С. 13-17).

Через те, що концентрація препарату в плазмі крові залишається практично постійною на протязі тривалого часу, фармакологічні ефекти Вівітролу істотно відрізняються від аналогічних ефектів пероральної форми Налтрексону. Оптимальний режим застосування Вівітролу - 1 раз на 4 тижні, що сприяє вирішити проблему комплайентності. Згідно з результатами спеціального дослідження, 60 % пацієнтів змогли успішно завершити 24-тижневу (168 днів) програму лікування Вівітролом. Таким чином, показник комплайентності при лікуванні Вівітролом на порядок вище, ніж відповідний показник при лікуванні пероральним таблетованим Налтрексоном (Garbutt J.C, Kranzler H.R., O'Malley S.S. et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial // JAMA. - 2005. - Vol. 293. - P. 1617-1625).

Як показали проведені дослідження, Вівітрол в цілому добре переноситься. На відміну від перорального Налтрексону для Вівітролу не ідентифікований токсичний вплив на печінку, що, ймовірно, пов'язано з меншим синтезом похідних, включаючи 6-β-налтрексол, за рахунок зниженого пресистемного метаболізму в печінці, а також з тим, що сумарна місячна доза препарату при призначення Вівітролу (380 мг) майже в 4 рази нижче, ніж при призначенні перорального Налтрексону (50 мг/добу × 30 діб = 1500 мг). Тому Вівітрол може застосовуватися у хворих з легкими та помірними порушеннями функції печінки.

Недоліки - наявність побічних явищ у формі нудоти, місцевих реакцій та головного болю. Оскільки метаболізм Вівітролу відбувається без участі цитохрому Р-450, не спостерігається впливу індукторів та інгібіторів системи цитохрому на метаболізм Вівітролу, що значно знижує ризик його взаємодії з іншими лікарськими препаратами.

Відносно близьким і вибраним за прототип є спосіб, який базується на застосуванні імплантаційної форми препарату Налтрексону (Налтрексон-імплантат), діюча речовина - N-Циклопропілметіл-14-оксінордігідроморфінона гідрохлорид) (Крупницький Е.М., Блохина Е.А. Применение пролонгированных форм налтрексона для лечения зависимости от опиатов //Вопросы наркологии. - 2010. - № 4. - С. 32-44).

Налтрексон-імплантат вважається більш потужним і ефективним антагоністом і блокаторм ефектів героїну, метадону та інших речовин, які містять опіум. Препарат тривалої дії, з високою стабільністю, низькими побічними ефектами, відносно недорогий. За рахунок основної діючої речовини налтрексону препарат конкурентно блокує зв'язування агоністів або витісняє їх з опіатних (опіоїдних) рецепторів, впливає на опіоїдні рецептори всіх типів і дозозалежно попереджає, зменшує або усуває дію екзогенних опіоїдних препаратів, які вживаються наркозалежними, - наркотичних анальгетиків і їх сурогатів (морфін, героїн, кодеїн, дигідрокодеїн, папаверин, пальфійум, субутекс, бупранал (бупренорфін) та інших опіоїдів).

Тривале застосування не викликає підвищення толерантності і формування залежності. Дозозалежно зменшує фізичний потяг до наркотику протягом від 6 до 12 місяців. Розрахунок концентрації в залежності від термінів протирецидивного лікування: 1 місяць - імплантація 500 мг налтрексону; 3 місяці - імплантація 800 мг налтрексону; 6 місяців - імплантація 1600-1900 мг налтрексону; 12 місяців - 3700 мг. Вивільнення препарату з "депо" 0,3-0,5 % на добу.

При використанні Налтрексону у вигляді імплантату, його концентрація на 15-20 день протирецидивного лікування складає 3-5 нг/мл крові, в той час як Налтрексон у вигляді таблеток передбачає концентрацію препарату 200 нг/мл крові протягом години після прийому. При цьому ефективна доза становить 1 нг/мл крові. Розробка депо Налтрексону (Налтрексон-імплантат) забезпечує адекватні рівні дозування. Доза підтримується в організмі, як відмічалось, протягом 6 або 12 місяців (в залежності від дози імплантованого препарату).

Показання до застосування Налтрексону-імплантату є лікування хворих з опіоїдною залежністю поза абстинентним синдромом, а також для реабілітації та профілактики рецидивів. Обов'язкове превентивне проведення налоксонового тесту.

Технологія імплантації Налтрексону за способом наступна. Пацієнт повинен пройти більш тривалий курс детоксикації, ніж зазвичай, і не споживати наркотики протягом не менш 7-10 днів перед імплантацією. Необхідна наявність об'єктивного підтвердження про вихід із абстинентного синдрому - відсутністю опіатів у сечі і негативним налоксоним тестом. Першу імплантацію Налтрексону здійснюють стандартною дозою 1900 мг, яка забезпечує протирецидивні ефекти впродовж 6 місяців, після чого можливе повторне вшивання Налтрексону-імплантату у дозі також 1900 мг на наступні 6 місяців антирецидивної профілактики. На випадок закінчення терміну дії Налтрексону у пацієнта повинні бути завжди з собою таблетки Налтрексону, і приймають їх при будь-яких нав'язливих думках про наркотики.

Імплантація Налтрексону здійснюється підготовленим лікарем в умовах спеціалізованого медичного стаціонару після детального обстеження пацієнта.

Перед імплантацією збирається анамнез (дата останнього вживання наркотиків опійної групи, алергічні реакції на місцеві анестетики, Налтрексон, Антаксон, Налоксон). В обов'язковому порядку проводиться налоксонний тест - внутрішньовенно (в/в) повільно вводиться 0,8 мг Налоксону). При позитивному тесті - явища абстиненції - імплантація на даний момент протипоказана і переноситься на більш пізні терміни. Місце імплантації триразово обробляється розчином антисептика і обкладається стерильними пелюшками. Здійснюється інфільтраційна анестезія місця розрізу і підшкірно-жирової клітковини, де передбачається розміщення імплантату. Проводиться розріз шкіри близько 2-3 см завдовжки. Тупим шляхом (за допомогою затиску «Більрот») створюється канал для введення імплантату довжиною близько 5 см. Шприц-контейнер вводиться в канал до досягнення його дистального кінця. За допомогою поршня імплантат виштовхується з контейнера. Накладається 1-2 шкірних шва з матеріалу, який не розсмоктується. Рана обробляється розчином антисептика, накладається стерильна наклейка. Після процедури імплантації, з метою профілактики місцевої інфекції та кращого загоєння, рекомендується прийом антибіотика широкого спектра коротким курсом. Надалі зміна наклейки проводиться на 2-й день з обробкою рани розчинами антисептиків, зеленкою. Шви знімаються через 7-8 днів після імплантації. У дуже рідкісних випадках розвитку місцевої реакції у віддалені терміни після імплантації рекомендується призначення коротким курсом таблеток Преднізолону (20 мг на день), а також антигістамінних препаратів Супрастин, Тавегіл (1 таб. 3 рази на день).

Протягом дії Налтрексону періодично контролюється рівень трансаміназ. Пацієнт попереджається, що при зверненні за медичною допомогою він зобов'язаний інформувати медичних працівників про лікування тривало діючим препаратом; у разі появи болю в животі, потемніння сечі, пожовтіння склер необхідно звернутися до лікаря; при вживанні героїну та інших опіоїдних наркотиків в малих дозах, ефекту від їх застосування не буде, а подальше збільшення дози наркотичних засобів може призвести до зупинки дихання.

До недоліків способу належить наявність протипоказань (підвищена чутливість до блокаторів опіоїдних рецепторів в анамнезі пацієнта та інших компонентів препарату, зокрема до триамцинолону; опіоїдний абстинентний синдром; гострий гепатит, печінкова недостатність, синдром Іценко-Кушинга, системні мікози, глаукома, остеопороз, вагітність, годування груддю) та наявність побічної дії (зниження апетиту, нудота, блювання, діарея або запор, біль у животі, порушення функції печінки, тахікардія, підвищення артеріального тиску, флебіт, головний біль, слабкість, розлад сну, тривога, запаморочення, зниження настрою, дисфоричні реакції та ін.).

Найбільш близьким та вибраним за прототип є спосіб протирецидивної терапії опіоїдної залежності, який передбачає застосування нової лікарської депо-форми препарату Продетоксон (Prodetoxon), в якому діючими речовинами є Налтрексону гідрохлорид + Триамцинолону ацетонід (Triamcinolone Acetonide). Терапевтична активність обумовлена протизапальною, протиалергічною, антиексудативною, антипроліферативною (завдяки вазоконстрикторному ефекту), імунодепресивною дією. По протизапальній активності Триамцинолон ацетонід в 6 разів активніше гідрокортизону. Крім цього сам по собі Триамцинолон є конкурентним антагоністом опіоїдних рецепторів, що, безумовно, сприяє ад'ювантним ефектам складових Продетоксону (Налтрексон + Триамцинолон).

Форма випуску Продетоксону - таблетки для імплантації Налтрексону гідрохлориду та Триамцинолону ацетоніду. Показання. Лікування опіоїдної залежності в постабстинентному періоді. Реабілітація та профілактика рецидивів опіоїдної залежності в ремісійному періоді (Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А. Новая пролонгированная лекарственная форма налтрексона "Продетоксон, таблетки для имплантации" в комплексной терапии больных с зависимостью от опиатов //Вопросы наркологии. - 2005. - Вып. 3. - С. 3-13; Бойко Е.О. Опыт длительного использования продетоксона в терапии больных с зависимостью от опиатов //Наркология. - 2007. - № 3. - С. 21-24).

Спосіб застосування. Лікування опіоїдної залежності Продетоксоном також розпочинають після утримання від вживання наркотику протягом 7-10 днів або після проведення курсу детоксикаційної терапії протягом 5-7 днів. Перед застосуванням Продетоксону, з метою об'єктивізації можливої наявності в організмі пацієнта опіоїдів, проводять тест з Налоксоном і

тест на наявність наркотичної речовини в сечі.

Технологія імплантації Продетоксону практично ідентична з вище приведеною імплантацією Налтрексону. Препарат Продетоксон імплантують також в підшкірно-жирову клітковину.

Імплантація супроводжується індивідуальною та груповою когнітивно-поведінковою, особистісно-орієнтованою гіпноугестією, тілесно-орієнтованою психотерапією.

Протипоказання Продетоксону. Підвищена чутливість до препарату. Опіоїдний абстинентний синдром. Позитивна проба з Налоксоном. Позитивний тест на наявність опіоїдів у сечі. Гепатит у гострій фазі. Печінкова недостатність. Вагітність. Мікози. Глаукома. Остеопороз. Період грудного вигодовування.

Незважаючи на те, що оригінальний склад Продетоксону дозволив значно знизити кількість ускладнень і побічних ефектів, основним недоліком даного способу є відсутність у схемі пролонгової і безперервної дії препарату можливостей оперативного купірування виникаючих рецидивонебезпечних клінічних ситуацій. Імплантаційний спосіб лікування опіоїдної залежності Продетоксоном, відомий як монометод, не припускає таргетних невідкладних терапевтичних впливів на ті клінічні ситуації ремісійного періоду, які є прецидивними маркерами.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу пролонгованої блокуючої протирецидивної терапії опіоїдної залежності, в якому за рахунок зміни схеми лікування, досягається деблокування рецепторів з метою підвищення функціональної активності кровотворних, фагоцитарних, імунокомпетентних, детоксикаційних систем з метою підвищення ефективності та зменшення побічних ефектів і ускладнень.

Поставлена задача вирішується в способі пролонгованої блокуючої протирецидивної терапії опіоїдної залежності, що передбачає на першому підготовчому етапі детоксикаційну терапію (протягом 7-14 днів) за стандартними комплексними схемами, та по її завершенні здійснюють (при умові негативних тестів на наявність опіоїдів в організмі пацієнта), імплантацію одного з відомих блокаторів опіатних рецепторів, згідно з корисною моделлю, превентивний комплекс детоксикаційної терапії доповнюють мембранним плазмаферезом (обсяг ексфузованої плазми від 600 до 1000 мл, 1-2 сеанси на курс з інтервалом в 3 дні між сеансами), після чого імплантують препарат Продетоксон (складові - Налтрексон 1000 мг + Тріамціамин 100 мг), і через 2 місяці ремісійного періоду здійснюють ідентичну повторну імплантацію з терміном блокуючої дії теж 2 місяці, а в разі випадків ідентифікації у пацієнта рецидивонебезпечних клінічних проявів у цей ремісійний період, проводять щомісячно одну таргетну купіруючу процедуру деблокуючого мембранного плазмаферезу за тією ж технологією та у поєднанні з психотерапевтичним потенціюванням.

Плазмаферез належить до спеціалізованих методів медичної допомоги та визначається в клінічній наркології як адресна детоксикація і корекція гомеостазу. Ефект плазмаферезу полягає не тільки в безпосередньому видаленні токсинів та імунних комплексів, але і в загальній неспецифічній стимулюючій дії на обмін речовин, імунний статус, мікроциркуляцію та метаболізм кисню в тканинах, що призводить до підвищення чутливості хворого до проведеної фармакологічної та немедикаментозної протиалкогольної терапії і, відповідно, до скорочення тривалості та інтенсивності гострих станів, зменшення ризику виникнення ускладнень, істотного поліпшення суб'єктивного самопочуття хворих і об'єктивних клінічних показників. Один з істотних механізмів лікувальної дії плазмаферезу пов'язаний із загальною реакцією організму на ексфузію крові. При експозиційній ексфузії крові запускаються механізми активації захисних сил організму: змінюються обмінні процеси між водними секторами, мобілізуються тканинні білки, запаси заліза та інших пластичних матеріалів, стимулюється гемопоез з прискоренням дозрівання клітин в кістковому мозку. Має значення також розведення крові консервантом, гемодилуція інфузійними середовищами, деплазмування еритроцитів і інших клітин. Всі вище перелічені механізми забезпечують: 1) деблокування рецепторів і підвищення функціональної активності кровотворних, фагоцитуючих, імунокомпетентних клітин; 2) імунокорекцію; 3) поліпшення мікроциркуляції крові; 4) протизапальний ефект; 5) видалення продуктів розпаду тканин і клітин (при гемолізі, міоглобулініемії), отруйних речовин, токсинів і метаболітів наркотичного походження, в тому числі, пов'язаних з білками.

В основі методу апаратного мембранного плазмаферезу лежить перфузія крові у замкнутому екстракорпоральному контурі, що складається з кровопровідних магістралей і нанотехнологічного плазмодіалізатора «Роса», в якому відбувається поділ крові на плазму та формені елементи крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити). Під час проходження крові через

плазмодіфільтр плазма, насичена токсичними речовинами, віддаляється через мембрану фільтра з екстракорпорального контуру, а формені елементи крові реінфузуються у фізіологічному розчині пацієнтові в судинне русло. В результаті такої фільтрації відбувається видалення з організму різних токсинів, антигенів, антитіл, патогенних імунних комплексів, медіаторів запалення, надлишків фібриногену, ксенобіотиків. Забір крові, видалення плазми, реінфузія фізіологічного розчину (як кровозамінника) з форменими елементами крові здійснюється в одну й ту ж вену за допомогою сучасних апаратних технологій гемофільтрації (апарат «Гемофенікс», апарат «Гемос ПФ»).

Про високу ефективність запропонованого способу лікування опіоїдної залежності свідчить наступний клінічний приклад.

Пацієнт М.І.Г., 1989 року народження. Госпіталізований в наркологічний стаціонар Харківського обласного наркологічного диспансеру з діагнозом: Опіоїдна залежність. Синдром відміни.

Скарги при надходженні: на потяг до опіоїдів, головний біль, слабкість, порушення сну, тривогу, роздратованість, періодичний біль у м'язах, суглобах, підвищену пітливість.

Анамнез життя: народився в родині службовців. Спадковість не обтяжена. Ранній розвиток без особливостей. До школи йшов своєчасно, закінчив 11 класів, освіта вища. Після закінчення ВНЗ ще не працював. В армії не служив (воєнна кафедра). Не був судимий. Неодружений, дітей не має, мешкає з батьками. З перенесених захворювань відмічає застудні, дитячі інфекції, абсцес на правому плечі та сідниці після ін'єкції нообуфену у 2011 році. Алергічні реакції заперечує. Туберкульоз, венеричні захворювання вірусний гепатит заперечує. Курить з 15 років одну пачку цигарок на день. За кордон не виїжджав, в контакт з інфекційними хворими та тваринами протягом останніх 7-10 днів не був.

Анамнез захворювання: в 2006 році почав вживати канабіноїди. Курив коноплю епізодично, залежність заперечує. С 2007 року перейшов на пероральне вживання з неметодичною ціллю лікарського препарату Трамадол. Начальна доза 7 таблеток. Відчував підвищення настрою, релаксацію, ейфорію. Через місяць толерантність до Трамадолу підвищилась до 10 таблеток, а ще через 3 місяця почав вживати опіоїди (героїн) внутрішньовенно в дозі до 1,0-2,0 мл на добу. Спочатку вживав 3-4 рази на місяць, потім підвищив дозу до 5,0 мл внутрішньовенно та кратність введення до 2-3 разів на тиждень. Сформувався психофізична залежність. Епізодично відзначались перерви в наркотизації до 1-2 тижнів. З січня 2009 року доза ін'єкційного героїну підвищилась до 5-7 мл внутрішньовенно через день. В квітні 2009 року пройшов курс лікування в ХОНД і курс реабілітації в реабілітаційному центрі, після чого спостерігався ремісійний стан - не вживав наркотичні речовини протягом 2 років. Влітку 2011 року «колов нообуфен внутрішньом'язово 4-5 рази». Після оперативного видалення утворених в місцях введення нообуфену абсцесів ін'єкції припинив. З березня 2012 року відновив вживання Трамадолу до 15-20 пігулок 1 раз на тиждень. Почав вживати Метадон 1,0-2,0 мл внутрішньовенно, колов 8-10 разів. Останнє вживання Трамадолу за 5 днів до надходження до наркологічного стаціонару.

Соматичний статус: (при виписці зі стаціонару): стан задовільний. Правильної статури, помірного харчування. Шкірні покриви і видимі слизові блідо-рожевого кольору. Лімфатичні вузли не збільшені. При аускультатії легенів дихання везикулярне, хрипів немає. При пальпації живіт м'який, безболісний. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Випорожнення, діурез в нормі.

Неврологічний статус: (при виписці зі стаціонару): зиніці d = s. Фотореакція жива. Чутливість не порушена. Патологічні рефлексії і менінгеальні знаки не виявлено. У позі Ромберга стійкий. Пальценосову, п'яточно-колінну пробу виконує.

Психічний статус: (при виписці зі стаціонару): Контакт доступний. В місці, часі й власній особистості орієнтований правильно. На запитання відповідає по суті. Мислення не порушено. Потяг до наркотиків заперечує. Рухомо спокійний. Критика до свого станом збережена.

У стаціонарі пацієнтові проведено додаткове обстеження:

- клінічний аналіз крові: Нb - 162 г/л, лейкоцити - 8,2, ШОЕ - 20, паличкоядерні - 2, сегментоядерні - 59, еозинофіли - 2, лімфоцити - 27, моноцити - 10.

- клінічний аналіз сечі: колір - жовтий, прозорість - каламутна, питома вага - 1015, реакція (рН) - слаболужна, білок (г/л) - ледь помітні сліди, глюкоза (ммоль/л) - ні, еритроцити - незмінні дещо де, лейкоцити - 3-4 у полі зору, епітелій: перехідний - місцями, слиз - багато, солі - оксалати.

- біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 10,6, прямий - 2,1, непрямий - 8,5, АЛТ - 0,76, АСТ - 0,51, лужна фосфатаза - 1465,5, ГГТ - 1,01, загальний білок - 73,3, тимолова проба - 2,07, β-ліпопротеїди - 48, загальний холестерин - 3,79.

- аналіз крові на глюкозу: 4,2 ммоль/л; аналіз виділень з сечостатевого органу: в межах норми; RW: негативна; ЕКГ: гіпоксія міокарда; ЕЕГ: електроенцефалографічні маркери пароксизмальної активності.

Консультація терапевта: хронічний токсичний гепатит.

5 Консультація невропатолога: токсична церебрастенія.

Хворому проведено лікування: натрію хлорид 0,9 % 200,0 в/в, L-лізину есцинат 5,0 в/в, глутаргін 4 % - 20,0 в/в, розчин трисолі 200,0 в/в, розчин цитофлавіну 10,0 в/в, розчин реосорбілакт 200,0 в/в, вітаміни В₁, В₆, С 2,0, розчин кокарбоксілази 50 мг в/м, пігулки анаприлін 0,001, пігулки карбамазепін 0,2, пігулки та розчин трифтазину, розчин диклофенаку 0,05, розчин ренальгану, пігулки труксал 0,05, розчин тіопенталу натрію, пігулки гідазепаму 0,05, розчин еглонілу, пігулки сонапакс, розчин кетанову, розчин тіотриазоліну, розчин анальгіну, розчин еспа-ліпону, розчин сибазону, пігулки феназепам.

10 3 метою детоксикації, деблокування рецепторів та підвищення функціональної активності кровотворних, фагоцитарних, імунокомпетентних, детоксикаційних систем хворому проведено процедуру мембранного плазмаферезу на апараті «Гемофенікс» з плазмофільтром «Роса». Вилучено 800 мл непрозорої плазми брудно-жовтого кольору. На наступний день хворий скаржився на посилення болю, погіршення настрою, був роздратований «мені нічого не допомагає». Через 3 дні лікування процедуру мембранного плазмаферезу повторили, вилучили 850 мл непрозорої, темно-жовтої плазми. Після другого мембранного плазмаферезу на 8 день лікування пацієнт відзначив значне зменшення болю, покращення апетиту, покращення сну, з'явилося «почуття легкості, чистоти, краще стало дихати». Це дозволило значно знизити медикаментозне транквілізуюче та нейролептичне навантаження в рамках купірування стану відміни та більш активно застосувати раціональну потенціуючу психотерапію з демонстрацією динаміки кольору та прозорості вилученої плазми для підготовки до проведення імплантації Протедоксону.

25 Після проведеного повного курсу лікування в стаціонарі пацієнт приймав капсули Антаксон (50 мг) по 1 капсулі в день протягом 2 тижнів.

Після закінчення цього періоду хворому проведена (згідно з інструкцією) підшкірна імплантація стерильної таблетки препарату Продетоксон (доза Налтрексону - 1000 мг, доза Триамцинолону - 100 мг) в області підшкірно-жирової клітковини передньої черевної стінки. Місце імплантації трикратно оброблено 96 % розчином спирту і 5 % розчином йоду. Обкладено стерильними пелюшками. Проведена інфільтраційна анестезія 2 % розчином Лідокайну гідрохлориду (перед введенням зроблена шкірна проба на гіперчутливість до Лідокайну) місця розрізу і підшкірно-жирової клітковини, де передбачалося розміщення імплантату. Проведений розтин шкіри довжиною 2 см. За допомогою затиску «Більрот» створено канал для введення імплантату довжиною близько 5 см. Дві стерильні таблетки Продетоксону по чергово імплантувалися за допомогою «напівшприців», які було введено в канал до досягнення його дистального кінця. За допомогою поршня імплантат виштовхувався з контейнера. Накладено 2 шкірних шва з поліпропіленової ниткою. Рана оброблена 5 % розчином йоду, накладено стерильний пластр «леопед». Надалі кожні 2 дні проводилася обробка рани 96 % розчином спирту, 5 % розчином йоду і зміна стерильної наклейки. Шви зняті через 9 днів після імплантації. Пацієнт виписаний у задовільному стані після закінчення лікування.

45 Через 2 місяці ремісії ідентична імплантація Продетоксону була здійснена повторно. Загалом за 4 місяці ремісії у пацієнта спостерігалися два випадки рецидивонебезпечних проявів (загострення патологічного потягу, тематичні сновидіння, ознаки псевдоабстинентного синдрому, дратівливості), які були купіровані двома процедурами мембранного плазмаферезу.

50 Катамнез 6 місяців. Встановлений хороший комплайнс пацієнта з лікарем-наркологом зберігається, регулярно повідомляє про те, що завдяки Продетоксону він відчуває себе більш впевнено і заперечує потяг до наркотику. Наркотичні речовини не вживає. Мотивації на повну і остаточну відмову від наркотичних речовин стійкі. Протирецидивною дією препарату задоволений, налаштований на повторну імплантацію Продетоксону. Періодично відзначає втому, перепади настрою, тематичні сновидіння, думки про наркотики, які розцінювалися лікарем-наркологом як рецидивонебезпечні клінічні ситуації ремісійного періоду, і у зв'язку з чим пацієнту двічі була проведена процедура мембранного плазмаферезу по зазначеній вище технології.

55 Таким чином, запропонований спосіб пролонгованої блокуючої протирецидивної терапії опіоїдної залежності може бути широко використаним при здійсненні протирецидивної терапії опіоїдної залежності, з метою підвищення ефективності та зменшення побічних ефектів і ускладнень.

60

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб пролонгованої блокуючої протирецидивної терапії опіоїдної залежності, що передбачає на першому підготовчому етапі детоксикаційну терапію (протягом 7-14 днів) за стандартними комплексними схемами, та по її завершенні здійснюють (при умові негативних тестів на наявність опіоїдів в організмі пацієнта) імплантацію одного з відомих блокаторів опіатних рецепторів, який **відрізняється** тим, що превентивний комплекс детоксикаційної терапії доповнюють мембранним плазмаферезом (обсяг ексфузованої плазми від 600 до 1000 мл, 1-2
- 10 сеанси на курс з інтервалом в 3 дні між сеансами), після чого імплантують препарат Продетоксон (складові - Налтрексон 1000 мг + Тріамціамин 100 мг), і через 2 місяці ремісійного періоду здійснюють ідентичну повторну імплантацію з терміном блокуючої дії теж 2 місяці, а в разі випадків ідентифікації у пацієнта рецидивонебезпечних клінічних проявів у цей ремісійний період, проводять щомісячно одну таргетну купіруючу процедуру деблокуючого мембранного
- 15 плазмаферезу за тією ж технологією та у поєднанні з психотерапевтичним потенціюванням.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601