



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 62660

(13) A

(51) 7 A61P25/30,25/36

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФЛУТАМІД - ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПІЙНОЇ НАРКОМАНІЇ

1

2

(21) 2003043760

(22) 23 04 2003

(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.

(73) ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ(57) Застосування флутаміду як засобу для ліку-
вання опійної наркоманії

Винахід належить до галузі медицини, зокре-
ма, до наркології.

Статистичні дані свідчать, що практично в усіх
країнах світу відзначається неухильне зростання
захворюваності на наркоманію та смертності вна-
слідок застосування наркотичних засобів. Ефекти-
вних методів профілактики і лікування наркоманій
у клінічній медицині на теперішній час не існує.

Суттєві розбіжності клінічного перебігу нарко-
маній в осіб різної статі є загальноновизнаним фак-
том. Проте встановлено, що емоційний компонент
статевого потягу (лібідо) у чоловіків та жінок регу-
люється однією речовиною - тестостероном. Для
людини найбільшим емоційно-позитивним підкріп-
ленням є сексуальна кульмінація - оргазм. Зважа-
ючи на те, що специфічний вплив наркотиків на
центрально нервову систему, зокрема, на вищу
нервову діяльність, полягає в розвитку специфіч-
ного онейроїдного стану, можна припустити, що
відчуття оргазмального задоволення є важливим
мотиваційним стимулом для поведінки, спрямова-
ної на повторне досягнення такого стану. У хворо-
го на наркоманію ця поведінка реалізується шля-
хом введенням чергової дози наркотичної
речовини [1].

Регуляція мотиваційно-емоційних поведінко-
вих реакцій здійснюється через центральні та пе-
риферичні механізми. До гуморальних чинників
регуляції поведінки належать нейромедіатори та
гормони, зокрема, статеві - андрогени та естроге-
ни [2].

Відомо, що розвиток наркотичної залежності у
людини обумовлений дією опіоїдів на емоційну
сферу вищої нервової діяльності, а опіатна систе-
ма перебуває під модулюючим впливом статевих
гормонів. Як у чоловіків, так і у жінок емоційні ко-
мпоненти лібідо та оргазму регулюються тестосте-
роном - основним андрогенним гормоном [3].

З метою експериментального обґрунтування
гіпотези щодо спільності механізмів регуляції ста-
тевої поведінки і патогенезу наркоманій проведені
дослідження перебігу фізичної залежності від
морфіну та абстинентного синдрому на фоні дії
основного андрогенного гормону та антиандроген-
них засобів.

Встановлено, що тестостерон прискорює тем-
пи розвитку та підвищує ступінь тяжкості наркоти-
чної залежності у щурів-самців. Застосування ан-
тиандрогенних лікарських засобів (ципротерон,
флутамід, бікалутамід), механізм дії яких полягає у
тимчасовому конкурентному блокуванні рецетпо-
рів тестостерону, призводило до зменшення пока-
зників опійної абстиненції у тварин як чоловічої,
так і жіночої статі.

Експериментальну модель опійної наркоманії
(стадію фізичної залежності від наркотичних речо-
вин групи опіатів) створювали шляхом щоденного
тривалого введення (протягом 13 діб) морфіну в
поступово зростаючих дозах - від 5мг/кг до 65мг/кг
маси тіла. Морфіну гідрохлорид (виробництва
"Здоров'я народу", м. Харків) вводили інтрапери-
тонеально у вигляді водного розчину зростаючих
концентрацій.

Абстинентний синдром, спричинений введен-
ням тваринам налоксону (із розрахунку 1мг/кг маси
тіла), оцінювали кількісним показником - індексом
абстиненції (за С.К. Судаковим) [4]. Розчин налок-
сону гідрохлориду вводили інтраперитонеально за
30хв до початку дослідження. Протягом періоду
індивідуального спостереження (3 хв) у щурів ви-
значали індекс абстиненції як показник ступеня
тяжкості абстинентного синдрому. Останній являє
собой арифметичну суму балів, нарахованих за
кожний факт реєстрації однієї із специфічних ознак
(поведінкових проявів) абстинентного синдрому у
морфінзалежної тварини. Зокрема, такі феномени,
як "струшування мокрої собаки", "корчі", діарея та

(13) A

(11) 62660

(19) UA

ринорея, оцінювалися по 4 бали за кожний прояв, тремор передніх кінцівок, диспное та птоз повік - по 3, оральні піперкінези, скрегіт зубами та пілоерекція - по 2, струшування головою - як 1 бал

На першому етапі досліджень "фармакологічну кастрацію" моделювали шляхом введення самцям та самицям щурів конкурентного антагоніста чоловічих статевих гормонів - зареєстрованого в Україні препарату Ніфтолід (виробництва "Фармацевтичної фірми "Дарниця", м. Київ) [5]

Міжнародна непатентована назва препарату (INN) FLUTAMIDE

Торгові назви препаратів, зареєстрованих в Україні

Ніфтолід (ФФ Дарниця), Флутамід (ORION), Фругіл (Rusan), Флуцином (Shering)

Фармакотерапевтична група (за Міжнародної класифікацією [6]) Засоби, що застосовуються для гормональної терапії Антагоністи гормонів

Код Міжнародної класифікації лікарських засобів (ATC) - L02B B01

Відомо, що флутамід є нестероїдним блокаторм рецепторів тестостерону [7] Механізм дії лікарського засобу полягає у блокуванні специфічних рецепторів клітин-мішеней, що перешкоджає розвитку біологічних ефектів ендогенних андрогенів Під впливом препарату біосинтез та вивільнення тестостерону не порушуються, але усува-

ється специфічна рецепторна дія гормону Доведено, що флутамід гальмує зв'язування активного метаболіта тестостерону - дигідротестостерону - з клітинними рецепторами і в такий спосіб запобігає реалізації біологічних ефектів андрогенних речовин

У модельних експериментах на білих щурах різної статі Ніфтолід вводили протягом 13 діб по два рази на добу з інтервалом у 8 год (що співпадало із часом напіввиведення препарату із організму) у дозі 25 мг/кг маси тіла

При застосуванні такого експериментального підходу, як блокування рецепторів тестостерону антиандрогенними засобами, створюється ефект тимчасової, оборотної «фармакологічної кастрації» Схема введення препарату дозволила досягти такого стану, коли рецептори тестостерону були заблоковані протягом усього періоду морфінізації тварин Оскільки період напіввиведення флутаміду становить 8-16 год, обрана частота введення препарату була вочевидь достатньою для повної блокади рецепторів тестостерону в клітинах-мішенях

З даних таблиці 1 видно, що на 14 добу у морфінзалежних щурів-самців дослідної групи індекс абстиненції був нижче, ніж відповідний показник контрольної групи, більш ніж у 1,5 рази

Таблиця 1

Вплив флутаміду на ступінь тяжкості абстинентного синдрому у морфінзалежних щурів різної статі

Експериментальна група тварин	Кількість тварин у групі	Виразеність абстинентного синдрому, бали (M±m)	
		Контроль	Дослід
самці	9	30,3±3,6	19,7±2,7*
самиці	10	36,2±3,7	27,9±3,2

Примітка Розбіжності відносно контролю вірогідні при P<0,005

У самиць щурів відзначалася чітко виражена тенденція до зменшення індексу абстиненції (на 33% у порівнянні з контрольним показником)

Проведене на подальшому етапі досліджень визначення толерантності до знеболювальної дії морфіну становить інтерес насамперед як об'єктивний критерій оцінки ступеня тяжкості фізичної залежності від наркотика

Відомо, що при повторних введеннях морфіну ефективність його анальгетичної дії швидко знижується, а паралельно з розвитком толерантності відбувається формування наркотичної залежності Результати наших попередніх дослідів показали, що такі закономірності характерні не лише для людини, але й для білих щурів Отримані експериментальні дані дають підстави стверджувати, що нами обрана адекватна експериментальна модель опійної наркоманії, а методи оцінки залежності лабораторних тварин від морфіну достатньо інформативні

Оскільки розвиток толерантності до анальгетичної дії морфіну має кореляційний зв'язок з формуванням наркотичної залежності, було доцільним проведення досліджень, спрямованих на визначення впливу тестостерону та блокувальних рецепторів на експериментальній моделі морфінової толерантності у щурів

Анальгетичну активність морфіну визначали методом занурення (імерсії) хвоста [8]

Контрольній групі тварин морфін вводили інтраперитонеально у дозі 9 мг/кг маси тіла щоденно протягом 11 діб Піддослідним щурам-самцям одночасно з морфіном вводили тестостерон у дозі 1 мг/кг У дослідях з оборотними блокувальними рецепторами тестостерону одночасно з морфіном самцям вводили флутамід у дозі 25 мг/кг [9]

Феномен толерантності розпочав спостерігатися вже на другу добу введення наркотика (таблиця 2) Розвиток толерантності до морфіну супроводжувався зниженням анальгетичної дії препарату в 10-12 разів

Вплив тестостерону та флутаміду на толерантність до дії морфіну у самців

Доба	Динаміка змін порогів больової чутливості (відносно вихідного показника), %		
	Контроль	Тестостерон	Флутамід
1	167	114	88
2	46	34	125
3	28	33	160
4	13	50	62
5	85	30	31
6	35	-12	53
7	52	80	29
8	58	43	71
9	19	44	78
10	19	24	39
11	24	44	26

Незважаючи на значне зниження анальгетичної активності морфіну при розвитку толерантності у тварин, яким вводили тестостерон, отримані результати дозволили констатувати, що тестостерон прискорює виникнення та поглиблює вираженість феномену толерантності до анальгетичної дії морфіну (див. табл. 2). Так, на шосту добу сумісного введення морфіну і тестостерону у самців спостерігалася виражена гіпералгезія.

На відміну від тестостерону, введення флутаміду за 1 год до повторного тестування тварин (визначення порогу больової чутливості) призвело до зменшення специфічної фармакологічної активності морфіну в процесі розвитку толерантності.

Таким чином, загальний підсумок проведеного дослідження ефектів конкурентних антагоністів тестостерону на експериментальних моделях опійної наркоманії та толерантності до анальгетичної дії морфіну полягає в тому, що антиандрогенні препарати, зокрема - флутамід, виявляють здатність позитивно впливати на перебіг фізичної залежності від морфіну та зменшувати тяжкість проявів абстинентного синдрому у морфінзалежних тварин.

Перелік посилань

1 Громов Л. А. Теория практической наркопо-

гии // Лікування та діагностика - 2000 - №2 - С 13-17

2 Резников А. Г., Варга С. В. Антиандрогены - М. Медицина, 1988 - 208с

3 Gromov L. A., Dichakovskaya O. V. Role of sexual hormones in pathogeny in the opiate drug addiction // Psychopharmacology Biological Narcology - 2001 - №2 - P 123

4 Судаков С. К., Борисова Е. В., Русаков Д. Ю. Метод количественной оценки синдрома отмены у морфинзависимых крыс // Эксп. и клин. фармакология - 1994 - 57, №2 - С 60-63

5 Толка Э. Г., Колдунов В. В., Неруш П. А. Лекарственные средства в терапии патологии половой сферы у мужчин - Днепропетровск Дніпро-VAL, 1999 - 114с

6 КОМПЕНДИУМ Лекарственные препараты Киев Морион, 2000

7 Машковский М. Д. Лекарственные средства Харьков Торсинг, 1997

8 Биоскрининг / Под ред. А. В. Стефанова Киев, 1998 - С 56 - 58

9 Громов Л. О., Дичаківська О. В., Пішель В. Я., Черноштан К. О., Філоненко-Патрушева М. А., Овінова Г. В. Залежність толерантності до анальгетичної дії морфіну від тестостерону // Ліки - 2002 - №3-4 - С 75-78