



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **16169** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АЛКОГОЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

1

2

(21) u200602644

(22) 13.03.2006

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Сосін Іван Кузьмич, Слабунов Олег Степанович, Чуєв Юрій Федорович, Осипов Олександр Анатолійович, Тараненко Сергій Іларіонович, Мицько Галина Миколаївна, Сквіра Іван Михайлович
(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб лікування алкогольної залежності, що включає призначення лідевіну з наступним довготривалим протирецидивним лікуванням, який **відрізняється** тим, що лідевін призначають перорально протягом 2-3 тижнів по одній таблетці на добу і водночас додатково фурадонін у дозі 0,05-0,1 г два рази на добу, а потім аналогічні курси комбінованої терапії зі зменшеною дозою лідевіну від 1/2-1/4 таблетки повторюють з інтервалами 14-21 день протягом від 1 до 1,5 років.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме, до наркології, і може бути застосована для лікування хворих з алкогольною залежністю.

Одним із принципів лікування пацієнтів з алкогольною залежністю є застосування фармакологічних препаратів, які сенсibiliзують організм до алкоголю.

Відомий спосіб лікування алкогольної залежності, в якому застосовується один з таких препаратів, а саме, - дисульфірам, імплантатна форма якого відома як «Еспераль» (французький препарат у флаконі, який містить 10 стерильних таблеток, по 0,1г дисульфіраму в кожній).

Імплантація препарату "Еспераль" здійснюється підшкірне операційним шляхом в області верхньо-зовнішнього квадранту сідниці або підлопаткову область, при цьому дотримуються хірургічних правил септики, антисептики, анестезії. Усього вводять 8-10 таблеток.

Ідея лікування алкоголізму таким способом обґрунтовується створенням в організмі «підшкірного депо» дисульфіраму, який поступово всмоктується й при вживанні алкоголю викликає реакцію сенсibiliзації, що й змушує хворих утримуватися від подальшого його вживання. Процедура обов'язково супроводжується психотерапевтичним опосередкуванням.

Однак висока ефективність лікування зазначеним методом у первісний період із часом істотно знизилася. Причинами цього є:

1) поступова втрата психотерапевтичної «но-визи»;

2) масове застосування способу без необхід-

ного диференційованого підбору й підготовки пацієнтів.

Крім того, імплантаційний метод має ряд недоліків:

а) ускладнення, пов'язані із травматичністю процедури оперативного втручання й присутністю «стороннього предмету» в організмі (запальні реакції, нагноєння з наступним частковим або повним відторгненням препарату);

б) ускладнення й побічні ефекти, пов'язані з токсичним впливом імплантованого дисульфіраму: алергічні реакції, сонливість, головний біль, металевий смак у роті, ослаблення полові функції й ін.

Стабільна доза препарату, яка імплантована пацієнту підшкірно, призводить до того, що подальше лікування стає некерованим, що теж не гарантує уникнути ускладнень, наприклад, при про-явах передозування.

У наркологічній практиці відомий також спосіб лікування алкогольної залежності, в якому пацієнту призначають пероральний прийом таблеток препарату сенсibiliзуючої дії «Тетурам», розроблений на підставі тієї ж активної субстанції - дисульфіраму. Тетурам використовується не тільки в стаціонарних умовах, але й для проведення тривалої підтримуючої амбулаторної терапії. Добові дози препарату при цьому - від 0,1 до 0,5г. Лікування тетурамом проводять або з алкогольно-тетурамовими реакціями (АТР) і виробленням умовно-рефлекторної нестерпності алкоголю, або без АТР у сполученні із психотерапевтичним роз'ясненням важких наслідків уживання спиртних напоїв на тлі дії препарату [Стрельчук І.В. О неко-

(13) **U**
(11) **16169**
(19) **UA**

торих современных методах лечения хронического алкоголизма. В кн.: Вопросы профилактики и лечения алкоголизма и неалкогольных наркоманий. М.: 1975. -С.151-163].

Але й цей спосіб лікування має недоліки: реакція сенсibiliзації до алкоголю нестійка та недовготривала; препарат токсичний, в процесі лікування виникають ускладнення, особливо при довготривалому лікуванні; поінформованість пацієнтів щодо цього призводить до самовільного прихованого припинення прийому препарату. При цьому контроль з боку медичного персоналу або родичів щодо сумлінності лікування пацієнта утруднений через відсутність простих об'єктивних тестів.

Відомий спосіб лікування алкогольної залежності ніотиновою кислотою, сенсibiliзуючі ефекти якої можуть бути співставлені з тетурамом, але, на відміну від останнього, вона в терапевтичних дозуваннях позбавлена токсичності. Перевага ніотинової кислоти у тому, що вона має подвійний ефект: з однієї сторони це вітамін, необхідний для організму (особливо в умовах постінтоксикаційного вітамінодефіциту), з другої - це препарат, що викликає розширення периферичних і мозкових судин, що поліпшує окислювально-відновні процеси. [Энтин Г.М. Лечение алкоголизма. - М.: Медицина, 1990. -416с. (с.196-197)].

Методика лікування.

Протягом тижня хворі приймають перорально три рази на день по 0,1г ніотинової кислоти. На 8-й день після прийому препарату здійснюється тест: хворий випиває 50-60мл горілки, в результаті чого, крім вазомоторної реакції, виникає нудота й блювота. Вегетативно-судинна реакція при алкогольній пробі характеризується швидко виникаючою гіперемією шкірних покривів, прискоренням пульсу до 100-120 ударів на хвилину; швидко виникаючим головним болем, підвищенням АТ до 150/100-170/120мм рт.ст. на короткий проміжок часу.

Сеанси проводяться щодня в загальній кількості 20-30. Вони повинні сполучатися з раціональною й сугестивною психотерапією. Сенсibiliзуючий ефект ніотинової кислоти прямо пропорційний виразності вазомоторної реакції. Якщо пероральний прийом препарату не супроводжується вираженою реакцією, то рекомендується підшкірне введення 1,0мл 1% розчину ніотинової кислоти. Цей вид лікування можна починати досить рано, не очікуючи повної ліквідації абстинентного синдрому.

Недоліки методу: можливі індивідуальні побічні ефекти, ускладнення (запаморочення, тривале почуття припливу крові до голови, кропивниця, парестезії, падіння артеріального тиску). У таких випадках препарат скасовується й призначається для подальшої сенсibiliзуючої терапії алкогольної залежності ніотинамід (амід ніотинової кислоти), який не має судинорозширювального ефекту. Він призначається в таблетках (доза 0,05г 3 рази на день). Але й ніотинамід може спровокувати побічні ефекти.

Відомий також спосіб сенсibiliзуючої терапії з застосуванням препарату «Фурадонін», перевага якого в тім, що він, у порівнянні з дисульфірамом,

менш токсичний, не має вираженої кумулятивної дії, може застосовуватися більше тривалі строки - 20 і більше днів підряд. При цьому препарат не викликає виражених і стійких алергійних реакцій. У той же час, сенсibiliзуюча властивість фурадоніну вище в порівнянні, наприклад, з фуразолідоном. Дози становлять - 0,15-0,3г 2 рази в день. Добова доза 0,3-0,6г.

На тлі лікування фурадоніном у пацієнта сеча набуває інтенсивно-жовтого кольору, що дає можливість контролю прийому як самого фурадоніну, так побічно й інших препаратів. Лікування можна проводити як з алкогольними пробами, так і без них [Энтин Г.М., Гофман А.Г., Музыченко А.П., Крилов Е.Н. Алкогольная и наркотическая зависимость. (Практическое руководство для врачей). - М.: Медпрактика -М. -2002. -С.198-200].

Недоліки способу: наявність протипоказань (декомпенсовані захворювання серцево-судинної системи, печінки, нирок зі значними порушеннями функцій), індивідуальна нестерпність, побічні ефекти (прискорене сечовипускання, можливі алергійні реакції).

Найбільш близьким та обраним за прототип є спосіб лікування з застосуванням нового комбінованого таблеткового препарату «Лідевін», до складу якого входить дисульфірам - 500мг; ніотинамід (вітамін В₃) - 300мг; аденін (вітамін В₄) - 500мг [Божедомов А.С., Хомутников И.В., Цетлин М.Г. Лидевин помогает разорвать порочный круг / Вопросы наркологии. -2001. -№3. -С.26-33.; Хомутников И.В. Опосредованная лидевином позитивная психотерапия алкогольной зависимости //Вопросы наркологии. -2002. -№3. -С.41-42].

Лідевін застосовують в складі комплексної терапії на етапі формування терапевтичної ремісії. Передбачається проведення довготривалого (протягом року) протирецидивного лікування. Добова доза препарату - 1 таблетка. Лідевін формує умовно-рефлекторну реакцію відразу до смаку й запаху спиртних напоїв.

Приймати лідевін рекомендується не раніше, чим через 12-24ч після останнього вживання алкоголю. Дозу препарату встановлюють із розрахунку на дисульфірам і призначають усередину по 125-500мг 2 рази/добу за індивідуальною схемою. Через 7-10 днів терапії проводять лідевін-алкогольну пробу (20-30мл 40% етанолу після прийому 500мг препарату), при слабкій реакції дозу алкоголю збільшують на 10-20мл (максимальна доза становить 100-120мл). Пробу повторюють через 1-2 дні в стаціонарі й через 3-5 днів амбулаторне, при необхідності - з наступною корекцією доз алкоголю й/або препарату. Надалі переходять на підтримуючу дозу 125-200мг/добу протягом 1-3 років.

Застосування лідевіну сприяє стабілізації ремісії, запобігає розвитку рецидиву алкоголізації після одиничного «зриву» завдяки неприємним відчуттям (приплив крові до голови, нудота, блювота, почуття нездужання, тахікардія, зниження АТ). Вважається, що успіх терапії залежить від якості постійного контролю прийому сенсibiliзуючого препарату з боку медичного персоналу та близького оточення хворого.

Максимальний терапевтичний ефект лідевіну досягається через 12ч. після перорального прийому

му й може тривати протягом 10-14 днів після припинення лікування.

Основні недоліки способу-прототипу.

Ефекти, що виникають у результаті пролонгованої дії дисульфіраму: поліневрит, неврит зорового нерву, погіршення пам'яті, сплутаність свідомості, астения, головні болі, шкірні алергійні реакції; в окремих випадках - гепатит, дисульфірамові психози. При вживанні пацієнтом в період лікування алкоголю в кількості, що перевищує 50-80мл 40% етанолу, можливий розвиток важких порушень функцій серцево-судинної й дихальної систем, набряки, судоми.

Таким чином, усі з відомих способів, в яких застосовуються сенсibiliзуючі ефекти до алкоголю різних фармакологічних препаратів, мають суттєві недоліки, які перешкоджають їх широкому застосуванню в наркологічній практиці.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування алкогольної залежності, в якому за рахунок зміни схеми лікування досягається зменшення дози застосованих препаратів, об'єктивізація факту достовірності прийому пацієнтом фармакологічних препаратів.

Поставлена задача вирішується в способі лікування алкогольної залежності, що включає призначення лідівіну з наступним довготривалим протирецидивним лікуванням, згідно з корисною моделлю, лідівін призначають перорально на протязі 2-3 тижнів по одній таблетці на добу і водночас додатково - фурадонін у дозі 0,05-0,1г два рази на добу, а потім аналогічні курси комбінованої терапії зі зменшеною дозою лідівіну від 1/2-1/4 таблетки повторюють з інтервалами 14-21 день на протязі - від 1 до 1,5 років.

Поставлена творча задача складається в тому, щоб на підставі створення найбільш оптимальної синергетичної комбінації відомих сенсibiliзаторів до алкоголю, розробити ефективний і керований спосіб лікування алкогольної залежності з застосуванням мінімальних доз препаратів і мінімальним ризиком ускладнень та побічних ефектів.

Спосіб, що заявляється, використовують таким чином.

Пацієнту призначають синергетичну щодо сенсibiliзуючої до алкоголю дії комбінація препаратів у мінімальних дозах: 1 таблетка на добу - лідівін (дисульфірам+нікотинамід+аденін) і паралельно з цим призначається фурадонін 0,05-0,1г два рази на день. При лікуванні фурадоніном сеча хворого інтенсивно офарблюється в інтенсивний жовто-коричневий колір, що є додатковим показником (маркером) прийому як самого фурадоніну, так побічно й лідівіну. Завдяки об'єктивізації факту достовірності прийому пацієнтом фармакологічних препаратів, потреби в проведенні повторних алкогально-дисульфірамових проб не має.

Високу ефективність запропонованого способу показує наступна клінічна ілюстрація.

Приклад

Хворий Л-н, 53 років, з'явився на амбулаторний прийом у супроводі дружини із проханням про допомогу у зв'язку з неможливістю самостійно кинути пити. Тривалість запою - близько 3-х тижнів.

У момент огляду: пацієнт у стані алкогольного

сп'янінні, значна гіперемія обличчя, ін'єкція судин склер і слизуватих, тремор рук, вік, вібрація голосу, дизартрія, загальний гіпергідроз, у процесі бесіди - періодично на очах "п'яні сльози". Скарги на неможливість самостійно зупинитися через виражену «тягу» до спиртного, загальну слабкість і нездужання, підвищену дратівливість, відсутність апетиту, безсоння, що підсилюється при спробах кинути пити, страх.

Об'єктивно: АТ 190/110мм.рт.ст., тахікардія до 110уд/хв., край печінки на 2см нижче краю правої реберної дуги. У позі Ромберга хитання. Ністагмодні пошмикування при погляді в сторони, промазування при виконанні пальце-носової проби із двох сторін, загальний гіпергідроз, тремор.

В анамнезі: з родини службовців перша дитина. Етапи раннього дитинства - без особливостей, у розвитку від однолітків не відставав. Туберкулез, венеричні захворювання, черепно-мозкові травми, хворобу Боткіна заперечує. Батько й молодший брат - зловживають алкоголем. Закінчив середню школу, навчання завжди «давалося легко, особливо точні науки». Спроба поступити до вузу із першого разу не вдалася. Після служби в армії працював на заводі, почав займатися підприємництвом, паралельно закінчив вуз, аспірантуру, готувався до захисту дисертації. В останні 8 років, зі слів пацієнта, очолює велику фірму. Одружений, має сина (студент престижного вузу).

Анамнез захворювання. Перше знайомство з алкоголем у віці 6-7 років, коли в перерві застілля батьків випив з однолітком склянку горілки на двох. Запам'ятав, що «було дуже погано», що «лежав у лікарні». До 13 років «до спиртного не доторкався». Наступний раз «міцно випив на випускному вечорі в школі». До армії випивав епізодично, під час служби випивки почастішали, тому що: «служив там, де було багато спирту». Після демобілізації випивав («без видимих наслідків і продовжень») з регулярністю до 3-5 разів на тиждень до 300-600мл горілки. Синдром похмілля сформувався близько 15 років тому з'явилася бажання й фізична потреба продовжувати зловживання наступного дня, приймав алкоголь під час роботи.

У зв'язку з тим, що пияцтво стало здобувати запійний характер й суттєво шкодило йому, намагався боротися із цим шляхом фізичних навантажень (пробіжки вранці), а також обмеженням прийому алкоголю - тільки у вихідні дні на дачі, куди регулярно їздив наприкінці робочого тижня. Уперше звернувся за допомогою до нарколога 13 років тому, але після курсу детоксикаційної терапії й покращення загального стану від подальшого протиакогального лікування відмовився, не пив біля місяця. Надалі неодноразово «чистився» в амбулаторних умовах - термін помірного вживання алкоголю не перевищували 1-2 місяців. 10 років тому знову вирішив «самостійно покінчити з пияцтвом на все життя». Після «підшивки еспералю» спонтанна ремісія - понад 3-х років. Потім «нейтралізував» препарат шляхом його видалення в одній із приватних медичних фірм. Через півроку повторив «підшивку» - не пив біля року, за порокою «знаючих» людей нейтралізував її дробовими дозами безалкогольного пива. Ще 5 разів намагався «підшиватися», однак термін утримання від прийому

алкоголю щораз коротшав і в останню спробу не перевищував 3 тижнів. Неодноразово міняв лікарів, звертався до цілителів, приймав тетурам, «кодування», «торпеду» - без особливого ефекту. Останні три роки запої купірував у наркологів за допомогою сульфозину, після чого зусиллям волі «тримався» до 1-2 місяців і знову «зривався». Говорить, що: «втратив віру в усі методи лікування, тому що все перепробував», «одна сірка хоч на час ставить мозки на місце».

Хворому в умовах денного стаціонару був проведений курс детоксикаційної і загально зміцнювальної терапії з використанням традиційних засобів і медикаментів (сульфозинотерапія, магнію сульфат, вітамінотерапія, тіосульфат натрію, раціональна психотерапія терапія та ін.).

Після купірування абстинентної симптоматики хворий звернувся до лікаря із проханням призначити йому «радикальні» міри позбавлення від «тяги» до алкоголю.

У зв'язку із зазначеними обставинами щодо терапевтичної резистентності, хворому було проведено лікування згідно запропонованого способу. Після відповідної психотерапевтичної підготовки був призначений амбулаторний курс лікування комбінацією препаратів: протягом трьох тижнів хворий одержував лідевін у дозі 1 таблетка перед сном. Вибір часу прийому диктувався тим обставиною, що у пацієнта при лікуванні препаратами, у складі яких був дісульфірам, спостерігалися млявість і денна сонливість. Прийом лідевіну перед сном дозволило виключити цю симптоматику, за рахунок «перекриття» її нічним сном. Паралельно із цим був призначений фурадонін у дозі 0,2г 2 рази в день. На тлі лікування фурадоніном сеча хворого інтенсивно офарблювалася в жовто-коричневий колір, що було додатковим показником (маркером) прийому як самого фурадоніну, так опосередковано й лідевіну. Зі слів дружини хворо-

го, вірогідність яких підтвердив і сам хворий, наприкінці другого тижня лікування з інтервалом через день двічі мали місце епізоди «проб» алкоголю, що проявлялося гіперемією верхньої частини тулуба й особи, задишкою, посиленням запаху ацетальдегіду з рота. Зазначені стани мали тривалість від 10 до 20 хвилин і не привели до рецидиву алкоголізації. У хворого сформувалася стійка негативна умовно-рефлекторна реакція на алкоголь. У зв'язку з цим, спеціальні алкогольні провокації, з метою терапевтичної демонстрації хворому наявності у нього сенсibiliзації до алкоголю, не проводилися. Аналогічні курси лікування проводилися повторно з інтервалами 14-21 день на протязі одного року зі зниженою дозою лідевіну до 1/4 таблетки.

Ефективність лікування з застосуванням передбачуваної корисної моделі: ремісія - 1,5 року, спиртні напої не вживає. Протягом перших 6 місяців ремісії ще 3 рази експериментував з малими дозами алкоголю, але не одна з цих спроб не закінчилася рецидивом. Самостійно контролює ситуацію емісійного утримання від алкоголю. У випадках появи «тяги» звертається до лікаря, або самостійно приймає препарати розробленого комплексу. Відносно відновив свій соціальний і сімейний статус. Ускладнень і побічних ефектів в процесі терапії не спостерігалось.

Таким чином, поєднаний антиалкогольний синергетичний ефект застосованої комбінації препаратів (лідевін+фурадонін) дозволив підвищити результативність лікування алкогольної залежності за рахунок скорочення терміну досягнення стійкого сенсibiliзуючого щодо алкоголю ефекту, досягнення відносно стійкого ремісійного стану, значно знизити ризик виникнення ускладнень і побічних ефектів від фармакотерапії за рахунок застосування в мінімальних дозах ліків.