



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59481 (13) C2
(51) 7 A61K31/135, A61P25/30МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ З ОПІЙНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ

1

2

(21) 2001074863

(22) 11 07 2001

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Синицький Валентин Миколайович, Громов Леонід Олександрович, Горбань Андрій Євгенович, Ковтун Тамара Василівна, Стогній Ніна Андріївна, Харченко Нінель Корніївна, Вороновська Вікторія Іванівна, Филоненко-Патрушева Марина Анатоліївна

(73) УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ СОЦІАЛЬНОЇ І СУДОВОЇ ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ МОЗ УКРАЇНИ

(56) WO A 99/63935 16 12 99

(57) Спосіб лікування абстинентного синдрому у хворих з опійною залежністю шляхом введення комплексу лікарських засобів, який відрізняється тим, що додатково вводять баклофен в дозі 25,0 мг з поступовим збільшенням дози до 150,0-175,0 мг на 5-6 день прийому та поступовим зниженням до 25,0 мг на 10-й день прийому та 10% розчин хлориду кальцію 10 мл протягом 10 днів

Винахід відносяться до медицини, саме до наркології і може використовуватися для купірування абстинентного синдрому у хворих з опійною залежністю

Абстинентний синдром є одним із найбільш тяжких проявів наркотичної залежності і виникає у хворих після припинення прийому наркотиків. Він супроводжується розвитком сомато-вегетативних і психоневрологічних симптомів (позихання, потовиділення, слюзотечі, чихання, виділення слизу з носу, тошнот, ознобу, тяжких болей у м'язах, помоти в суглобах та ін.). Виникає занепокоєння, порушення сну, тривога, настрій перемінний. Вираженість і термін абстинентного синдрому залежить від стадії наркотичної залежності, дози наркотичних засобів, які вживаються, сомато-неврологічного стану хворого. Без лікування може тривати місяць і навіть більше [1].

Таким чином, абстинентний синдром має складну клінічну картину, внаслідок чого його терапія повинна бути комплексною. Склад і дозування лікарських засобів можуть бути багатоваріантними в залежності від індивідуальної клінічної картини захворювання.

Відомо кілька способів купірування абстинентного синдрому (усунення фізичної залежності) у хворих з наркотичною залежністю.

Спосіб купірування абстинентного синдрому шляхом додаткового призначення до анальгезуючих і седативних засобів 0,25% розчину новокану 200,0-400,0 мл внутрішньовенне або диклофенаку

по схемі [2, 3]

Спосіб купірування абстинентного синдрому/ в результаті вживання психоактивних речовин з використанням комбінації лікарських засобів рослинного походження [4].

Спосіб купірування абстинентного синдрому шляхом введення розчину підкаїну гідрохлориду внутрішньо шкірно в області хребта [5].

Спосіб купірування абстинентного синдрому великими дозами атропіну [6].

Недоліком цих методів являється їх симптома-тичний характер, тобто вони не впливають на основні патогенетичні механізми виникнення та розвитку наркотичної залежності.

В якості прототипу нами вибраний відомий спосіб купірування абстинентного синдрому у хворих з наркотичною залежністю, який включає використання фізіологічного розчину, глюкози, інсуліну, вітамінів С і В₆, анальгетиків та спазмолітиків, сібазону, амтріптіліну, тизирцину, серцевих засобів зокрема, аспаркаму [1]. Даний спосіб, хоч і не є патогенетично орієнтованим, досить широко використовується наркологами.

В основу винаходу поставлена задача розробити такий спосіб купірування абстинентного синдрому, який, впливаючи на основні патогенетичні механізми, що лежать в основі виникнення та розвитку наркотичної залежності істотно скорочував би термін його протікання. Це досягається шляхом додаткового введення до традиційної терапії баклофену та хлориду кальцію, що викликають аналь-

(13) C2

(11) 59481

(19) UA

гезуючий ефект та гальмівний вплив на нервову систему хворих. Баклофен вперше призначався нами для лікування хворих з наркотичною залежністю з метою впливу на ГАМК-ергічну систему, що має істотне значення у патогенетичних механізмах формування наркотичної залежності.

Включення баклофену та хлориду кальцію до цієї традиційної терапії хворих поліпшує їх загальне самопочуття, сприяє зниженню тонуусу скелетних м'язів, у значній мірі зменшує вираженість больового синдрому, покращує загальний функціональний стан центральної нервової системи.

Баклофен відноситься до групи похідних хлорфенілмасляної кислоти, знижує підвищений тонуус скелетних м'язів. Препарат проявляє гальмівну дію на моно- і полісинаптичні рефлекс, не пригнічує процес нервово-м'язової передачі, знижує ригідність м'язів і тонуус, має анальгезуючу дію. Використовується звичайно при спастичних станах скелетних м'язів у хворих паркінсонізмом. Добова доза складає 60,0-75,0 мг.

Баклофен у таблетках призначався хворим у дозі від 25,0 мг до 175,0 мг на добу з наступним зниженням до 25,0 мг на протязі 10 діб (фігура). Максимальна добова доза препарату, що рекомендується згідно інструкції є 60,0-75,0 мг. У хворих з абстинентним синдромом початкова доза була 25,0 мг, у подальшому вона збільшувалась до 150,0-175,0 мг на добу на 5-6-й день від початку терапії. Таке збільшення дозування пов'язане зі зміненою толерантністю у хворих з опійною залежністю. Певно, підвищення толерантності зумовлене підвищенням моно- та полісинаптичних рефлексів периферійної нервової системи при абстинентному синдромі.

Вживання баклофену вже через кілька діб курсового лікування призводило до зниження ступеня вираженості больового синдрому у хворих на опійну наркоманію. Проте (особливо у тих пацієнтів, у яких в анамнезі були зафіксовані ЧМТ), починаючи з 3 дня терапії спостерігались тетанічні посмикування окремих груп м'язів, в зв'язку з чим був призначений кальцій хлорид (10% розчин 10 мл в/в). Після введення хлориду кальцію ці симптоми зникали. Таким чином, при купіруванні абстинентного синдрому рекомендується використовувати баклофен (за схемою) разом із 10% розчином хлориду кальцію по 10,0 мл щодня на протязі всього курсу лікування (10 днів).

Схема призначення баклофену

1-й день	25,0 мг на добу
2-й день	75,0 мг на добу
3-й день	125,0 мг на добу
4-й день	150,0 мг на добу
5-6-й день	175,0 мг на добу
7-й день	125,0 мг на добу
8-й день	75,0 мг на добу
9-й день	50,0 мг на добу
10-й день	25,0 мг на добу

Для лікування абстинентного синдрому за допомогою препаратів баклофену і хлориду кальцію було відібрано 40 хворих (28 чоловіків і 12 жінок) у віці від 18 до 25 років з тривалістю вживання наркотичних речовин від 6 місяців до 2 років. На час звернення за лікарняною допомогою всі хворі зна-

ходились у середній (другій) стадії опійної залежності і систематично вживали героїн добова доза складала 1,5 г. Виражені прояви абстинентного синдрому з'являлись через 8-12 годин після останнього вживання наркотику всі хворі (20 осіб основної і 20 контрольної груп) госпіталізовані в стані абстиненції. Ступінь абстинентного синдрому у хворих за бальною оцінкою складав від 20 до 35 балів. У 5 осіб виявлена черепно-мозкова травма (ЧМТ) з втратою свідомості (за даними анамнезу) з встановленими локальними порушеннями на ЕЕГ та в неврологічному статусі.

Всі хворі були обстежені у динаміці зрушень у клінічному статусі за допомогою спеціального опитувальника з бальною оцінкою вираженості окремих симптомів, використовувались також психологічні тести і психофізіологічні методики, а також дослідження екскреції катехоламінів із сечею.

Результати досліджень визначались кількісно в динаміці зрушень клінічного стану хворих за допомогою бальної оцінки окремих симптомів. При якісному клінічному аналізі відзначалося, що зниження загальної вираженості абстинентного стану досягається за рахунок зменшення больового синдрому, при тому, що вегето-судинні прояви та психопатологічні симптоми залишаються практично без змін (табл. 1).

Встановлено, що призначення баклофену за вищезазначеною схемою у поєднанні з хлоридом кальцію сприяє зниженню тонуусу скелетних м'язів а також зменшенню больового синдрому. Застосування баклофену і хлоридом кальцію сприяє також стабілізації самопочуття хворих вже на протязі перших 10 днів абстинентного синдрому.

У результаті психофізіологічних досліджень встановлено, що баклофен разом з хлоридом кальцію, призначений в період абстинентних явищ, покращує функціональний стан центральної нервової системи хворих. Це виявляється у підвищенні параметрів сенсомоторного реагування, функціональної рухливості нервових процесів та інших показників. При цьому, однак, вегето-судинний тонуус (артеріальний тиск та частота серцевих скорочень) практично не змінюється. Зрушення психоемоційного стану (за даними тесту Люшера) були різнонаправленими. Позитивні зрушення всіх психофізіологічних показників, як нейродинамічних, так і вегетативних, поліпшення психоемоційного стану і пам'яті виявлено у 30% хворих і при цьому відзначено, що позитивний вплив баклофену посилювався при підвищенні дози препарату (табл. 2).

Дослідження впливу баклофену та хлориду кальцію на екскрецію біогенних амінів у хворих у період абстинентних явищ (таблиця 3) вказує на істотні зрушення їх вмісту у сечі. Як видно з таблиці, до лікування відмічається підвищення екскреції з сечею адреналіну (А), норадреналіну (НА) та дофаміну (ДА). Після лікування у хворих, які додатково до традиційної терапії отримували баклофен та хлорид кальцію, відмічається підвищення екскреції з сечею А, зниження НА. Причому рівень НА наближається до величин умовної норми. Нормалізація вмісту НА, очевидно, відбувається завдяки підвищенню його катаболізму з утворенням А.

В якості зразка можна навести виписки з історії хвороби

Хворий С, 20 років (контрольна труп)

Діагноз хронічна інтоксикація опіатами. Наркотична залежність у 2-й стадії. Систематично вживає героїн на протязі 1,5 років. Добова доза 0,75г. Поступив в стані вираженого абстинентного синдрому через 18 годин після останнього прийому наркотику. Призначений традиційний метод купірування абстинентного синдрому [1].

На третій день хворий скаржиться на значний біль в слині, суглобах, м'язах рук та ніг. Сидить у вимушеній позі - навприсядки, притулюючись до стіни, або в положенні лежачи або сидючи на стільці. При рухах больовий синдром посилюється. Виражена напруга щелепно-лицевих м'язів, часте позіхання. Окрім цього, визначаються й інші прояви абстинентного синдрому: безсоння, течія сліз, нежить, розлад функцій шлунково-кишкового тракту. Суб'єктивно хворий розцінює свій стан як «вкрай поганий, нестерпний біль». По опитувальнику — міра вираженості симптоматики - $48,0 \pm 0,9$ балів.

Хворий М, 22 року (основна група)

Діагноз хронічна інтоксикація опіатами. Наркотична залежність у 2-й стада. На протязі останніх

двох років систематично вживає героїн. Добова доза 1,0г. Надійшов у стані вираженого абстинентного синдрому через добу після останнього прийому наркотику. Окрім традиційної медикаментозної терапії, призначений баклофен за схемою: 1 хлорид кальцію 10,0мл внутрішньовенно, струйно 1 раз в день.

На третю добу перебування в стаціонарі хворий відмічає больові відчуття тільки у колінних та ліктьових суглобах, спостерігаються нежить, слезотечія, розлади сну. При цьому відмічається відсутність болю у спині і м'язах ніг, немає ригідності щелепно-лицевої мускулатури. Хворий приймає вільні пози, може тривало лежати або сидіти. Суб'єктивно оцінює інтенсивність абстинентного синдрому як «середню, терпиму». По клінічному опитувальнику - міра вираженості симптоматики $41 \pm 0,7$ балів.

Таким чином включення баклофену та хлориду кальцію до традиційної терапії поліпшує загальне самопочуття хворих, сприяє зниженню тону скелетних м'язів істотно зменшує прояви больового синдрому, покращує функціональний стан центральної нервової системи і, таким чином, визначає скорочення терміну клінічних проявів абстиненції.

Таблиця 1

Кількісна оцінка зрушень вираженості абстинентного синдрому під впливом баклофену та хлориду кальцію (бали)

Групи досліджуваних	Дні прямиому				
	1	3	5	7	9
Контрольна група	$31,1 \pm 0,8$	$48,0 \pm 0,9$	$42,0 \pm 0,7$	$40,0 \pm 0,8$	$32,0 \pm 0,6$
Основна група	$29,6 \pm 0,8$	$41,0 \pm 0,7$	$32,0 \pm 0,6^*$	$26,0 \pm 0,4^*$	$22,0 \pm 0,4^*$

Примітка

* - вірогідність різниці відносно контрольної групи ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Параметри психофізіологічних функцій хворих на опійну наркоманію до і після лікування абстинентних явищ баклофеном та хлоридом кальцію

Етап дослідження	Стат. показник	Сенсомоторні реакції				Функц. рухомість нервових процесів (сигн./хв.)	Працездатність нервової системи (к-ть сигналів)	Короткочасна зорова пам'ять (% відтворення)	Артеріальний тиск (мм рт.ст.)	Частота пульсу (уд./хв.)
		Швидкість реагування (мс)		Стабільність реакції (св)						
		Проста реакція	Реакція вибору	Проста реакція	Реакція вибору					
До лікування	M±2m	270,0±27,2	500,4±32,9	29,7	21,7	72,0	583,0	49,4	117/68	101,0
	±m	10,9	18,8	2,0	2,1	4,7	22,7	4,3	2,8/3,0	3,5
	±1,96m	23,4	33,0	4,0	4,1	9,1	44,6	8,5	5,5/5,9	6,9
Після лікування	M±2m	259,0	457,0	19,0	20,4	87,0	630,0	61,0	113/71	95,0
	±m	13,9	16,8	1,4	1,0	4,7	13,9	3,0	1,9/2,1	4,4
	±1,96m	27,2	32,9	3,8	1,9	9,2	27,3	5,1	3,7/4,2	8,5

Таблиця 3

Вплив баклофену і хлориду кальцію на екскрецію
катехоламінів у хворих на опійну наркоманію ($M \pm m$)

	А	НА	ДА
Норма	5,10±0,49	35,70±2,17	356,00±40,20
До лікування	14,53±0,39	77,00±2,50*	493,00±29,50*
Після лікування баклофеном	30,78±1,20	46,40±3,40	440,00±42,80

Примітка

* - вірогідність різниці відносно здорових ($P < 0,05$),

** - вірогідність різниці відносно хворих до лікування ($P < 0,03$)

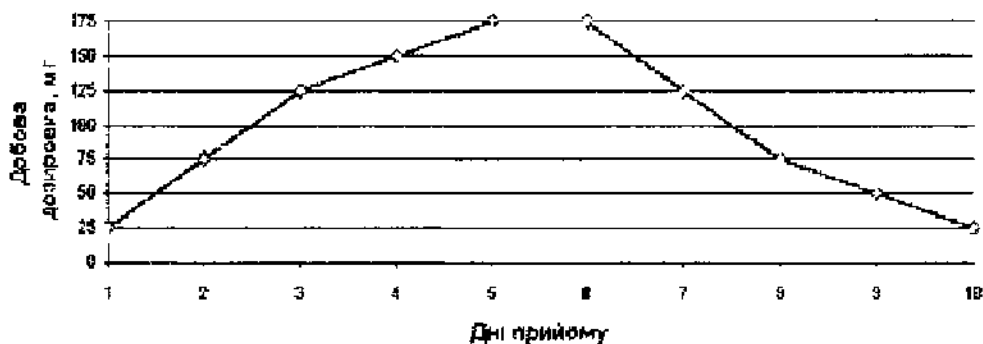
Література

- 1 Пятницкая И Н Наркомания Руководство для врачей М Медицина, 1994, 544с
- 2 Малин Д И Способ купирования опийной абстиненции RU №2135172, МПК А61К31/245, опуб 1999 Бюл «Изобретения» - №24, с189
- 3 Способ лечения абстинентного синдрома у больных героиновой наркоманией RU, МПК А61К31/5513, опуб 2001 Бюл «Изобретения, полезные модели» - №5, с68
- 4 Медведев В М, Пономарева А Г Способ лечения

наркомании RU №2137494, МПК А61К35/78, опуб 1999 Бюл «Изобретения» - №26

5 Новиков Е М Способ купирования абстинентного синдрома при заболеваниях, связанных с зависимостью от психоактивных веществ RU №2141319 МПК А61К31/135, опуб 1999 Бюл «Изобретения» - №32, с133

6 Кочмала М Т, Пинаев А С Купирование морфинной абстиненции атропином Методические указания – М, 1973 -16с



Фігура

Графік прийому препарату баклофен