



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **62662** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРЕВЕНТИВНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВІВ АЛКОГОЛІЗМУ

1

2

(21) u201101304

(22) 07.02.2011

(24) 12.09.2011

(46) 12.09.2011, Бюл.№ 17, 2011 р.

(72) СОСІН ІВАН КУЗЬМИЧ, СЛАБУНОВ ОЛЕГ
СТЕПАНОВИЧ, ШАПОВАЛОВА ВІКТОРІЯ ОЛЕКСИ-
ЇВНА, ШАПОВАЛОВ ВАЛЕРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ,
ШАПОВАЛОВ ВАЛЕНТИН ВАЛЕРІЙОВИЧ, ЧУЄВ
ЮРІЙ ФЕДОРОВИЧ, ГОНЧАРОВА ОЛЕНА ЮРІЇВ-
НА, СКВІРА ІВАН МИХАЙЛОВИЧ, ЯЄЧНИК МАР-
ГАРИТА БОРИСІВНА

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб превентивної профілактики рецидивів
алкоголізму з застосуванням комплексної фарма-

кологічної терапії, який **відрізняється** тим, що, у
разі появи в ремісійному періоді рецидивонебез-
печних тривожно-депресивних розладів, додатко-
во призначають антидепресант Серліфт (Сертра-
лін) - per os по 25 мг двічі (вранці та на ніч) на добу
(курс 7-10 днів), в комбінації з ентеросорбентом
Атоксіл (кремнію діоксид), добова доза якого в
приготовлений ex tempore водяній суспензії стано-
вить 10 – 12 г, яку розподіляють протягом доби на
3 - 4 пероральних прийоми (курс - 3-5 днів), та
комбіновану фармакотерапію здійснюють на фоні
щоденних сеансів когнітивної і опосередкованої
психотерапевтичної корекції (курс 5-7 днів).

Корисна модель належить до медицини, а са-
ме, до наркології, і може бути використана з метою
профілактики рецидивів алкоголізму.

Однією з важливих проблем сучасної нарколо-
гії є розробка превентивних протицидивних ме-
тодів, що забезпечують стабільність ремісії у хво-
рих із патологічною залежністю від алкоголю.
Відомо, що основним чинником, що грає істотну
роль в патогенезі самого захворювання, а також у
рецидивуванні захворювання в період ремісії, є
розлади емоційної сфери, що проявляються дис-
форіями, депресіями, тривогою, агресією, лабіль-
ністю настрою, дратівливістю тощо. Багато дослі-
дників ставлять знак рівності між патогенетичними
механізмами афективної патології і синдромом
патологічного потягу до алкоголю (Альтшулер В.Б.
Клиника алкоголізму // Руководство по наркологии.
Под ред... Н.Н. Иванца. - М.: Медпрактика, 2002. -
С. 33-41.).

Пояснення такого підходу знаходять в патоло-
гічних порушеннях, що формуються в процесі за-
хворювання, пов'язаних з залученням діенцефа-
льних структур мозку, а також специфічних
порушень функцій катехоломінової системи (Ано-
хина І.П. Основные биологические механизмы
алкогольной и наркотической зависимости // Руко-
водство по наркологии. Под редакцией Н.Н. Иван-
ца. М.: Медпрактика, 2002. - С. 33-41).

Більшість сучасних авторів вважає, що проти-
цидивні заходи повинні бути адресними (так
звана "таргет-терапія"). З цією метою в сучасній
наркології вивчається реєстр рецидивонебез-
печних клінічних ситуацій (факторів), які виникають в
ремісійному періоді. Серед них особливо актуаль-
ними є депресивні розлади, котрі, як правило, за-
вершуються відновленням алкоголізації (Сосин
І.К., Бурмака Н.П., Сквиря І.М., и др. Рецидивоо-
пасные клинические ситуации ремиссионного пе-
риода в наркологии // Нові підходи до психотерапії
та фармакотерапії станів залежності від психоак-
тивних речовин. Матеріали 5-ї Української конфе-
ренції з міжнародною участю, присвяченої 86-й
річниці з дня народження Заслуженого лікаря
України, народного лікаря СРСР О.Р.Довженка. 6-
7 квітня 2004 р. Харків, 2004. - С. 153-159).

У термінологічному відношенні до превентив-
ної профілактики (превентивної протицидивної
терапії) ми умовно відносимо ті випадки, коли в
ремісійному періоді з'являються провісники реци-
дивів, але відновлення алкоголізації ще не відбу-
лося, а терапевтичні зусилля при цьому спрямо-
вані на гасіння їх клініки (у нашому прикладі -
тривожно-депресивний розлад). До купіруючої ж
протицидивної терапії в період ремісії ми відно-
симо випадки, коли термінова терапія сфокусова-
на на тому, що вже трапилося (тобто нещодав-
ньому зриві у вигляді 1-3-денному споживанні

(19) **UA** (11) **62662** (13) **U**

відносно малих доз алкоголю), які, в результаті своєчасного втручання, не завершилися рецидивом у формі, наприклад, запою.

Відомий спосіб стабілізації ремісії в клініці алкогольної залежності, що базується на включенні в загальноприйнятий протирецидивний комплекс антидепресантів, що призначаються з урахуванням спектра їх фармакологічної активності і психо-емоційної структури захворювання. Для хворих з дратівливо-дисфоричним фоном настрою рекомендується прийом антидепресантів-седатиків (Амітриптилін, Фторацизин), при домінуванні в клініці астено-депресивної і астено-невротичної симптоматики показано призначення Азафена, що поєднує стимулюючий та транквілізуючий ефекти. Застосування антидепресантів-стимуляторів (Меліпрамін, Нуредаль) рекомендується хворим з апатико-абулійними розладами. При диференційованому застосуванні антидепресантів спосіб забезпечує нормалізацію емоційних розладів, підвищує можливості критичного перегляду пацієнтами власного стану, оптимізацію комплайенса (в системі лікар - пацієнт) і синергетичних психотерапевтичних контактів. (Слабунов О.С. Применение радотера в комплексе с антидепрессантами для лечения хронического алкоголизма// Автореф. Диссертации... канд... Харьков, 1982.-24с. (1982).

Відомі також й інші способи щодо застосування у вітчизняній практичній наркології фармакологічних антидепресантів протирецидивної дії, в яких найбільш часто перевага віддається трициклічним антидепресантам (Амітриптилін, Меліпрамін, Фторацизин, Нуредаль, Азафен тощо) При цьому, передбачається відносно пролонговане лікування (від 3-4 до 6-8 тижнів), а дози, наприклад, Амітриптиліну при курсовому лікуванні складають 50-75-100 мг на добу, розподіляють в 2-4 прийоми. (Губський Ю.І., Шаповалова В.А., Кутько І.І., Шаповалов В.В. Лекарственные средства в психиофармакологии. К.: Здоров'я, Харьков: Торсинг, 1997.-288 с.; Малин Д.І., Янкин Е.В., Медведев В.М., Ковалев А.В. Депрессии у больных алкоголизмом //Психиатрия и психофармакотерапия. Т. 6, № 5.2004. - С. 22-30; Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., Шабанов П.Д. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия. - СПб.: "ЭЛБИ-СПб", 2002.-192 с).

У той же час Амітриптилін, як і інші трициклічні антидепресанти, володіючи кардіотоксичними властивостями і вираженою адрено- і холінолітичною активністю, можуть посилити ряд соматичних проявів алкогольного абстинентного синдрому і спровокувати розвиток алкогольного делірію (Стрелец Н.В. Острые психозы у больных хроническим алкоголизмом и опийной наркоманией, развивающиеся в ходе стационарного лечения. (Лекции по наркологии (под редакцией проф. Н.Н.Иванца). М.: Медпрактика, 2001. - С. 223-332).

При перевищенні дози Амітриптиліну за 100-125 мг (у разі тяжкості депресії та недостатності терапевтичних ефектів) у частини хворих на алкогольну залежність з'являються виражені побічні явища - сухість слизових, порушення акомодатії, денна сонливість, слабкість, запаморочення, тахікардія, затримка сечовипускання, атонічні запори,

що потребує підвищеного пильного. та обережного ставлення до застосування цього препарату, особливо у алкогелезалежних пацієнтів. У першу чергу це стосується випадків маскованих соматовегетативних депресій, коли на початковому етапі застосування Амітриптиліну стан хворих не тільки не поліпшується, але і якийсь час навіть погіршується. Це ті випадки, коли показана зміна антидепресанту. Отже, за останній час концепція застосування Амітриптиліну трансформувалася в бік зменшення його актуальності в клініці алкогольної депресії. Амітриптилін набув статус "препарату вибору".

Відомий спосіб протирецидивної терапії з використанням Налтрексону (так звана блокуюча терапія). (Сосин І.К., Куприєнко І.В., Чуєв Ю.Ф., Задорожная Т. К., Сайков Д.В. Новые аспекты использования препарата Налтрекс в наркологии при клинически рецидивоопасных ситуациях // Искусство лечения: Журнал современного врача, № 6 (006), декабрь, 2003. -С. 77-82).

Разом з тим, даний спосіб профілактики рецидивів широкого розповсюдження не отримав, зважаючи на необхідність тривалого прийому препарату і його відносно великої вартості.

З метою купірування афективних розладів і патологічного потягу до алкоголю в період ремісії запропоновано також використання комбінації препаратів: анксиолітик тизерцин в поєднанні з блокатором опіатних рецептів - налоксоном (Деміна М.В. Аффективная патология в структурировании "внутренней картины" наркологической болезни // Материалы Российской конференции "Аффективные и шизоаффективные расстройства". - М., 2003. - С. 208-209).

У джерелах літератури є відомості про застосування з метою лікування алкогольної депресії психофармакологічних препаратів групи нейролептиків. Так, ряд авторів вважає, що якість ремісії у хворих алкогольною залежністю багато в чому визначається своєчасним призначенням адекватної активної терапії афективних розладів та проявів патологічного потягу до алкоголю. Автори використовували з цією метою атипичний нейролептик Рісполепт як засіб протирецидивної терапії. Дослідження показали, що Рісполепт, застосований як монотерапія, успішно редукує різні за структурою депресивні розлади (тривожність, тужливість, дратівливість, астеничні і апатичні розлади). У цілому, була встановлена істотна антикривінгова, анксиолітична та антидепресивна активність Рісполепту (Шевелева О.С, Крылов Е.Н., Носатовский І.А., Ханьков В.В. Рисполепт в терапии патологического влечения и депрессивных расстройств у больных алкоголизмом во время ремиссии // Аффективные и шизоаффективные расстройства. Материалы Рос. конфер. М., 1-3 октября. 2003. - С. 221).

В сучасній наркології науковий інтерес спеціалістів концентрується на клінічній апробації наявного у фармації арсеналу антидепресантів нового покоління, у тому числі селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Так, у наркології відомий спосіб, вибраний нами за прототип. Суть способу полягає в тому, що на основі іден-

тифікації та моніторингу предикторів рецидиву здійснюють диференційований вибір сучасних антидепресантів, в тому числі і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, з метою протирецидивної терапії у клініці алкогольної залежності.

У способі запропоновані нейрохімічні та клінічні предиктори вибору і сформульовані показання до індивідуалізованої терапії. На думку авторів, найбільш ефективними для лікування депресивних станів при алкоголізмі виявилися Лерівон, Коаксил і Флувоксамін. У той же час Аурорікс (Моклобемід) найбільшою мірою з усіх препаратів забезпечує стабільність ремісії (Анохина І.П., Иванець Н.І., Веретинська А.Г., Небаракова Т.П., Агібалова Т.В. Клинико-биологические критерии выбора антидепрессантов для лечения депрессивных состояний при алкоголизме. М.: Анахарсис.-2001.-112 с).

Разом з тим, зазначений спосіб-прототип стабілізації ремісії із застосуванням антидепресантів, незважаючи на патогенетичність такої терапії і позитивні кінцеві результати, не позбавлений побічних ефектів і ускладнень, які виникають при підвищенні доз і тривалому лікуванні (фактор додаткової лікарської інтоксикації), особливо в осіб із супутньою патологією печінки, нирок, крові тощо. Крім того, рекомендовані до використання нейрохімічні предиктори для диференційованого вибору антидепресантів для підтримуючої терапії, технологічно є досить складною і витратною процедурою, не завжди відтворюється в умовах практичної наркології. Крім цього, в останні роки з'явилися дані, що деякі антидепресанти, зокрема - Коаксил, мають наркогенний потенціал (Е.М. Крупицкий, А.М. Бураков Зависимость от коаксила: сообщение о случае. Наркология.-2007. - № 1. - С. 73-75; Шевцова Ю.Б. Синдром зависимости от тианептина (коаксила) // Наркология.-2008. - № 2).

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу превентивної профілактики рецидивів алкоголізму, в якому за рахунок зміни лікарського препарату та схеми лікування, досягається скорочення терміну лікування та підвищення ефективності превентивного терапевтичного втручання.

Поставлена задача вирішується в способі превентивної профілактики рецидивів алкоголізму з застосуванням комплексної фармакологічної терапії, згідно з корисною моделлю, у разі появи в ремісійному періоді рецидивонебезпечних тривожно-депресивних розладів, додатково призначають антидепресант Серліфт (Сертралін) - per os по 25 мг двічі (вранці та на ніч) на добу (курс 7-10 днів), в комбінації з ентеросорбентом Атоксил (кремнію діоксид), добова доза якого в приготовленій емульсії водянній суспензії становить 10-12 г, яку розподіляють протягом доби на 3-4 пероральних прийоми (курс - 3-5 днів), та комбіновану фармакотерапію здійснюють на фоні щоденних сеансів когнітивної і опосередкованої психотерапевтичної корекції (курс 5-7 днів).

З арсеналу сучасних антидепресантів було віддано перевагу Серліфту (Сертралін), як препарату, максимально вільного від побічних ефектів і

який не викликає психічної та фізичної залежності. Прийом Серліфту в перші 2-3 дні поєднується з призначенням ентеросорбенту - Атоксил (кремнію діоксид) з метою детоксикації та максимального захисту пацієнтів від можливої побічної лікарської інтоксикації. Вибір Атоксилу обумовлений його потужним сорбційним ефектом і відсутністю усмоктуваності.

Дана комбінована терапія здійснюється на фоні опосередкованої і когнітивної психотерапії, сеанси якої здійснюються щоденно на протязі 5-7 днів.

Стандартна (традиційна) протирецидивна фармакотерапія при цьому не виключається й призначається з урахуванням критерію диференційованого підходу.

При повторному загостренні рецидивонебезпечної тривожно-депресивної симптоматики, можливе повторення аналогічних курсів в наступні місяці.

Здійснення способу та високу результативність ілюструє наступний типовий клінічний приклад.

Хворий З.С.Н. 1980 року народження, історія хвороби № 3654/1353, проживає в м. Харкові, в даний час не працює з причин запійного пияцтва. Був прийнятий в 2-е наркологічне відділення Харківського обласного наркологічного диспансеру 17.11.2010 на стаціонарне лікування з діагнозом: Психічні та поведінкові порушення внаслідок зловживання алкоголем (алкогольна залежність). Перерецидивний тривожно-депресивний розлад в період ремісії (Шифр за МКХ-10F-10.20). У відділення прийнятий за власною ініціативою зі скаргами на підвищену дратівливість, нестриманість, зниження настрою, тривогу, розлади сну у формі порушеного засинання, загальну слабкість. Зазначена симптоматика особливо загострилася протягом останніх двох тижнів. Погіршення стану пов'язує з перенесеним стресом - втрата роботи ("потрапив під скорочення і відсутність перспектив на майбутнє"). Повідомив, що сильно переживав, відчував тривогу, міг годинами перебувати в стані нерухомості ("заціпеніння"), "як би відключаюся від реальності". Ця симптоматика у пацієнта з'явилася в період ремісії (після попереднього протиакогального лікування хворий утримувався від вживання алкогольних напоїв протягом трьох місяців). Появу в ремісійному періоді тривожно-депресивної симптоматики хворий пояснював лікарю-наркологу як підсвідому тягу до алкоголю, що раніше завжди закінчувалася зливом і рецидивом. Рішення про госпіталізацію ухвалив самостійно через побоювання "зірватися" і піти в запій, що неодноразово траплялося раніше.

Анамнез життя: із сім'ї робітників, єдина дитина. Батька не знав. Зі слів матері - "батько любив випити". Спадковість психічною патологією не обтяжена. Ранній розвиток без особливостей, ріс міцним і здоровим, хворів рідко. Туберкульоз, венеричні захворювання, ЧМТ - заперечує. Операція видалення грижі в 6 років. Закінчив 8 класів, навчався посередньо, без особливого інтересу. Трудова діяльність з 15 років. Працював на будівництві, освоїв кілька будівельних спеціальностей.

Служба в армії без особливостей. Був одружений, однак шлюб швидко розпався, дітей немає. В даний час живе з матір'ю в одній квартирі. Останні 5 років працював у будівельній фірмі, займався переважно господарською діяльністю. Робота подобалася, тому що "все добре виходило". Однак під кінець року потрапив під скорочення. Останній час на роботі стало відомо про його алкогольну залежність.

Анамнез захворювання. Перше знайомство з алкоголем у віці 7-8 років. У 11 років вперше напився - дуже важко переніс цей епізод "пам'ятає, що викликали швидку допомогу". Систематично став випивати з 15 років, коли почав працювати на будівництві. Досить швидко втратив блювотний рефлекс, зросла толерантність, і "через рік після того, як почав працювати міг без особливих наслідків випити склянку горілки". В даний час середньодобова толерантність понад 1 літр горілки. Абстинентний синдром, амнезія сп'яніння близько 10 років. Останні 7-8 років п'є запоями. Запої до 2-3 днів, намагається не допускати більш тривалих запоїв через труднощі виходу з них. Неодноразово лікувався в амбулаторних і стаціонарних умовах.

Ремісії від 1 до 15 місяців. Остання виписка із стаціонару 3 місяці тому після "внутрішньовенного введення "торпеди з терміном дії 6 місяців".

Палить з 11 років до 2 пачок сигарет на день. Вживання наркотичних засобів заперечує.

Соматичний стан: Середнього зросту, підвищеного харчування. Шкірні покриви звичайного пофарбування, легка гіперемія склер, язик обкладений сіруватим нальотом. У легенях везикулярне дихання, хрипів немає. Серце - тони приглушені, пульс до 70 ударів в хвилину. Пульс ритмічний, задовільних властивостей. АТ120/80 мм. рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Край печінки на 2 см нижче реберної дуги.

Неврологічний стан: У позі Ромберга стійкий. Очні рефлекси рівномірні, S=D. Сухожильні рефлекси з рук і ніг середньої жвавості, S=D. Незначний тремор пальців витягнутих рук. Пальці - носова проба з незначним відхиленням ліворуч.

У стаціонарі хворому був призначений курс протирецидивного лікування, який включав: розчин Натрію хлориду 0,9 % -200,0 в/в крапельно № 5; Глутаргін 40 % - 5,0 в/в крапельно № 5; Лізин 0,1 % - 5,0 в/в крапельно № 5; Реосорбілакт 200,0 в / в крапельно № 5; Тіаміну хлорид 5 % 2,0 в/м № 20; Піридоксину гідрохлорид 5 % 2,0 в/м № 20; Тіотриазолін 2,5 % 2,0 в/м № 10; Пірацетам 20,0 % 5,0 в/м № 7; Карбамазепін 0,2 № 10.

Разом із зазначеним курсом лікування хворому був призначений, з метою детоксикації, Атоксіл 3,0-4,0 г в суспензії протягом 3-5 днів, а також антидепресант Серліфт (Сертралін) 25-50 мг на добу, курс 7-10 днів. Лікування здійснювалося на

фоні цілеспрямованої опосередкованої і когнітивної психотерапевтичної корекції емоційного стану, мотивації відмови від алкоголю та утримання в ремісійному стані (щоденно, курс 5-7 днів).

Під впливом проведеного лікування у хворого на другу добу відзначалася нормалізація настрою і сну, до кінця 3 доби зникла тривога, істотно зменшилися астеничні, прояви у формі дратівливості, загальної слабкості та ін. Почав адекватно включатися в трудові процеси у відділенні, будував реальні плани на подальший період, зникли періоди і епізоди "заціпеніння", з'явилася впевненість у своїх силах в плані подальшої тверезості.

У процесі лікування в стаціонарі хворий, крім клінічного спостереження, обстежувався параклінічними методиками: клінічні аналізи крові, сечі, ЕКГ, РЕГ, цукор сечі і крові, біохімічні печінкові проби, а так само психологічними дослідженнями за шкалою самооцінки Спілбергера-Ханіна та шкалою депресії Гамільтона. Всі дослідження проводилися в динаміці: на момент надходження, через 3-4 доби після початку лікування, на 10-12 день та на 21 день (контрольне біохімічне дослідження печінкових ферментів).

Встановлено, що позитивна динаміка клінічних показників корелювала з позитивними змінами ряду психологічних тестів. Так динаміка показників шкали Гамільтона виглядала наступним чином (відповідно "До лікування", "На 3-4 добу", "На 10-12 добу": 15-6-6 (балів); реактивна тривожність за шкалою самооцінки: 48-35-29 (балів); особистісна тривожність: 52-52-51 (балів).

У підсумку, проведена пацієнтові за розробленим способом превентивна фармакологічна протирецидивна терапія, що включала: а) комплексну стандартну медикаментозну схему; б) додаткове застосування ентеросорбенту Атоксіл; в) пероральний прийом антидепресанту Серліфт; г) фонову цілеспрямовану когнітивну і опосередковану психотерапію, дозволило запобігти прогнозованого рецидиву (як рецидивонебезпечний чинник у пацієнта після стресу з'явилася тривожно-депресивна симптоматика. Ознакою успішної стабілізації ремісії була чітка об'єктивна тенденція печінкових ферментів на 21-й день спостереження.

Катамнез. Після виписки з наркологічного стаціонару 09.12.2010р., протягом останнього місяця у пацієнта зберігаються стійкі мотивації утримання від вживання алкоголю, настроїв і самопочуття стабільні, рівні, ремісія триває. Повідомив про вдале працевлаштування, в даний час працює.

Таким чином, запропонований спосіб превентивної профілактики рецидивів алкоголізму дозволяє підвищити ефективність превентивного терапевтичного втручання.