



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/4748 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008136266/14, 08.09.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.09.2008

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2010

(45) Опубликовано: 27.08.2010 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: АВРУЦКИЙ Г.Я. и др. Лечение психических больных. - М.: Медицина, 1988, с.129-133. SU 1806743 A1 07.04.1993. RU 2150967 C1 20.06.2000. EA 001493 B1 23.04.2001, реферат. UA 67881 A1 15.07.2004, реферат. MARTIN S. et al. "Prepulse inhibition in fawn-hooded rats: increased sensitivity to 5-HT1A receptor stimulation". Eur Neuropsychopharmacol. 2004 Oct; 14(5):373-9, найдено 10.09.2009 из PubMed PMID: 15336298.

Адрес для переписки:
672090, г.Чита, ул. Горького, 39а, Читинская
медакадемия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Белозерцев Феликс Юрьевич (RU),
Белозерцев Юрий Алексеевич (RU),
Ширшов Юрий Александрович (RU),
Белозерцев Алексей Юрьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования Читинская государственная
медицинская академия Росздрава (RU)

(54) СПОСОБ СНИЖЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ВЛЕЧЕНИЯ К АЛКОГОЛЮ В ПОСТАБСТИНЕНТНЫЙ ПЕРИОД

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к наркологии, и касается снижения патологического влечения к алкоголю в постабстинентный период. Для этого ежедневно за 40-50 минут перед подкожным

введением апоморфина гидрохлорида назначают фуросемид в дозе 40 мг в течение 9 дней. Способ обеспечивает повышение скорости выработки устойчивой реакции отвращения к алкоголю и уменьшение курсовой дозы апоморфина. 2 табл.

Изобретение относится к медицине, в частности к наркологии, и касается применения лекарственных средств для стойкого снижения приема алкоголя в постабстинентный период.

5 Известен медикаментозный способ лечения и профилактики алкоголизма, который заключается в назначении апоморфина для выработки рвотной реакции отвращения к
алкогольным напиткам (1, 2). Дозу апоморфина гидрохлорида, вызывающую
тошнотно-рвотную реакцию, подбирают индивидуально для каждого больного,
10 постепенно повышая разовую дозировку от 0,002 до 0,01 г. После введения под
кожу 0,2-1 мл 1% раствора апоморфина гидрохлорида возникает саливация, ощущение
жара, головокружение, резкая гиперемия лица или побледнение. Отмечается падение
артериального давления. Сосудисто-вегетативная реакция заканчивается тошнотой и
рвотой. На базе безусловного рефлекса, вызываемого апоморфином, вырабатывают
15 условную тошнотно-рвотную реакцию на алкоголь у больных хроническим
алкоголизмом. Для этого через 3-4 минуты после введения раствора апоморфина
предлагают выпить глоток алкогольного напитка. После появления тошноты
больным предлагают прополоскать рот и глотку 40° раствором этилового спирта, а
затем сделать небольшие глотки. Через 1-10 минут у больных наступает рвота. Сеансы
20 проводят 1 раз в сутки. Для выработки условно-рефлекторной реакции на алкоголь
требуется провести 25-30 сеансов его сочетания с введением апоморфина
гидрохлорида. В результате вырабатывается реакция отвращения к спиртным
напиткам, угнетается патологическое влечение к алкоголю и его потребление
больными (2, 3).

25 Недостатками этого метода активной терапии алкоголизма является быстрое
развитие резистентности к действию апоморфина (через 5-10 сеансов) и серьезные
побочные эффекты. Назначение больших терапевтических дозировок
апоморфина (0,005-0,01 г) часто вызывает значительную гипотензию и коллапс,
30 спутанность сознания, галлюцинации, др. явления, которые могут продолжаться от 30
минут до нескольких часов. Кроме того, недостатком активной противоалкогольной
терапии на основе апоморфина является небольшая длительность ремиссии. Курсы
противорецидивной антиалкогольной терапии повторяют 3-4 раза в год по 1-3
месяца (1, 2, 3, 4, 5).

35 Указанные недостатки условно-рефлекторного метода противоалкогольной
фармакотерапии алкоголизма делают необходимым поиск нового способа, быстро,
стойко и длительно снижающего патологическое влечение к алкоголю.

Для повышения эффективности активной противоалкогольной терапии за 40-60
40 минут до подкожной инъекции раствора апоморфина гидрохлорида больным внутрь
назначается средняя терапевтическая доза фуросемида (40 мг). Процедура повторяется
ежедневно в течение 9 дней.

Фуросемид является 4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамоилантраниловой
кислотой. При назначении внутрь средних терапевтических доз препарата (20-60 мг)
45 через 20-30 минут отмечается начало фармакологического действия. Максимальная
концентрация фуросемида в крови регистрируется через 40-60 минут после его приема
внутри. Общеизвестно, что препарат обладает рядом фармакологических свойств: в
почках усиливается экскреция воды и ионов натрия, водорода, хлора, кальция, магния,
50 калия, расширяются артерии и вены, усиливается сокращение мышц. Поэтому
фуросемид применяется при острой и хронической сердечной недостаточности, отеке
легких и мозга, острой почечной недостаточности, гипертоническом кризе,
глаукоматозном кризе, гиперкальциемическом кризе, для форсированного диуреза при

отравлениях (6, 7).

Применение фуросемида для ускорения выработки стойкой реакции отвращения к алкоголю стало возможным благодаря выявленным в эксперименте новым фармакологическим свойствам препарата.

У больных назначение фуросемида внутрь в разовой дозе 40 мг за 40-60 минут до каждого сочетания водки с подкожной инъекцией раствора апоморфина гидрохлорида увеличивает в 2-5 раз скорость выработки устойчивой реакции отвращения к алкоголю на вкусовые и зрительные раздражители. Проведение фуросемид-алкогольных проб через каждые 20 дней показало устойчивое воспроизведение реакций отвращения к алкоголю на зрительные и вкусовые раздражители в течение 70-90 суток.

Изучение влияния фуросемида на выработку условнорефлекторной рвотной реакции проведено у 43 больных хроническим алкоголизмом в возрасте 25-58 лет. Условнорефлекторная тошнотно-рвотная реакция вырабатывалась по общепринятой методике. Больные получали «пробный завтрак». Дозировку апоморфина подбирали индивидуально. Для этого раствор апоморфина гидрохлорида вводили под кожу в дозе 0,002-0,01 г (0,2-1 мл 1% раствора), что вызывало слювацию, ощущение жара, головокружение, резкую гиперемию лица или побледнение. При достижении пороговой дозировки сосудисто-вегетативная реакция заканчивалась тошнотой. Когда появлялась тошнота, больному давали в руки рюмку с 40-50 мл алкоголя, что позволяло оценить возможность выработки рвотной реакции на зрительно-вербальный стимул. Через 20-25 секунд больному предлагали нюхать рюмку с алкоголем, затем через 2 минуты заставляли полоскать водкой рот и принимать внутрь несколько глотков (30-40 мл). Рвота обычно возникала в течение 1-15 минут. Сеанс проводили 1 раз в сутки на протяжении 25 дней до выработки устойчивой тошнотно-рвотной реакции на запах и вкус алкоголя.

Выраженность аверсивной реакции на запах и вкус алкоголя оценивали, начиная с 4 дня обучения, по трехбалльной системе. 1 балл - тошнота, 2 балла - непродолжительная рвота, 3 балла - продолжительная рвота.

18 больных (контрольная группа) получали терапию по общепринятой методике на основе апоморфина гидрохлорида (прототип). 25 больным (опытная группа) за 40-60 мин до введения апоморфина гидрохлорида назначали внутрь фуросемид в дозе 40 мг. Таким образом, инъекцию раствора апоморфина гидрохлорида производили на фоне максимальной терапевтической концентрации фуросемида в крови.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ "Биостат». Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна-Уитни.

Как установлено в контрольных исследованиях, на 5 сутки терапии тошнота на зрительно-вербальные стимулы отмечена у 5,5% больных, на 9 сутки слабая рвотная реакция - у 5,5% пациентов и на 25 сутки - у 11,1%. Вместе с тем, запах алкоголя на фоне действия апоморфина вызывал рвотную реакцию различной интенсивности на 5 день терапии у 39% больных, в том числе силой в 3 балла - у 11%. На 9 день выработки условнорефлекторной реакции на запах алкоголя тошнотно-рвотный ответ зафиксирован у 55% больных (силой три балла - у 11%) и на 25 день - у 89% (силой 3 балла - у 21%).

Еще более интенсивная рвотная реакция возникала у больных на вкус алкоголя (смачивание слизистой рта и проглатывание водки). Частота этих рвотных реакций также имела положительную динамику по мере выработки тошнотно-рвотного

условного ответа: на 5 сутки - у 55% больных, 9 сутки - у 67% и 25 сутки - у 89%. При этом на 25 день рвотная реакция продолжительностью 5-8 минут отмечалась у 33% больных алкоголизмом.

5 Таким образом, у 89% больных контрольной группы условнорефлекторная рвота на запах и вкус алкоголя регулярно возникает через 25 дней терапии (25 сеансов сочетания вкуса и запаха алкоголя с введением апоморфина гидрохлорида).

10 В опытной группе для ускорения выработки условной тошнотно-рвотной реакции применяли фуросемид в дозе 40 мг, который назначали больным хроническим алкоголизмом ежедневно внутрь за 40-60 минут до подкожного введения апоморфина гидрохлорида. Согласно наблюдениям на 5 сутки терапии сочетание вкуса и запаха
15 алкоголя на фоне комбинированного действия фуросемида и апоморфина вызывало рвотную реакцию у 84-92% больных. Причем интенсивная рвотная реакция на запах водки наблюдалась в 68% случаев и на вкус - в 88%. К 9 суткам рвотная реакция различной интенсивности отмечена на запах у 96% больных и на вкус - у 100%, в том числе силой 3 балла - в 92% случаев.

20 Таким образом, на фоне действия фуросемида после 5 сеансов сочетания вкуса и запаха алкоголя с введением апоморфина гидрохлорида у 92% больных достигнут критерий выработки условнорефлекторной рвоты. Через 9 сеансов - у 100% больных. Обращает на себя внимание, что в отличие от контроля применение зрительно-вербальных стимулов (взятие больными рюмки с водкой) на 5 сутки терапии вызывает
25 в 24% случаев тошноту и в 16% - непродолжительный рвотный рефлекс. К 9 суткам, когда сочетание вкуса и запаха водки с апоморфиновым тошнотно-рвотным рефлексом было применено последний раз, зрительно-вербальные стимулы вызывали тошноту и непродолжительную рвоту в 60% случаев.

30 Пример. Больному К., 49 лет, первоначально подобрали терапевтическую дозу апоморфина гидрохлорида, вызывающую сосудисто-вегетативную реакцию с последующей тошнотой и рвотой в течение 4 минут. Она составила 0,5 мл 1% раствора препарата (0,005 г). В 1 день выработки условнорефлекторной реакции на запах и
35 вкус алкоголя больной принял внутрь 1 таблетку, содержащую 40 мг фуросемида. Через 50 минут, когда по данным фармакокинетических исследований (6, 7) в крови отмечается максимальная концентрация фуросемида, больному К. под кожу ввели 0,5 мл 1% раствора апоморфина гидрохлорида. Через 3 минуты возникла саливация, ощущение жара, головокружение, резкая гиперемия лица. Через 1 минуту больному
40 предложили взять рюмку водки и понюхать напиток. После появления тошноты больной в течение 2 минут прополоскал рот водкой и сделал два небольших глотка. Через 1 минуту наступила рвота продолжительностью 6 минут.

45 В следующие 5 дней ежедневно больной К. принимал внутрь среднюю терапевтическую дозу фуросемида (40 мг) и через 50 минут проводили сеанс выработки реакции отвращения к алкогольному напитку путем сочетания запаха и вкуса водки с тошнотно-рвотной реакцией, вызванной подкожным введением 0,5
50 мл 1% раствора апоморфина гидрохлорида. На 5 сутки оценивали интенсивность тошнотно-рвотной реакции на взятие больным К. рюмки водки (условный зрительный сигнал), затем через 1 минуту на запах водки в рюмке и через 2 минуты на вкус алкогольного напитка - реакция (полоскание слизистой рта и глотание водки). У больного К. реакция на зрительный стимул отсутствовала, а на запах водки
наблюдалась тошнота и через 1 минуту развивалась рвотная реакция продолжительностью 7 минут (3 балла).

После проведения 9 сочетаний запаха и вкуса водки с введением под кожу 0,5 мл 1%

раствора апоморфина гидрохлорида на фоне предварительно принятого внутрь 40 мг фуросемида тестирование выраженности условной реакции отвращения была повторена вновь. У больного К. реакция на взятие в руки рюмки водки (зрительный стимул) выражалась в форме кратковременной тошноты. Запах водки вызывал через 1 минуту рвотную реакцию продолжительностью 8 минут (3 балла). Через 80 суток после выработки условной реакции отвращения полоскание рта водкой вызывало рвоту продолжительностью 3 минуты. Следовательно, у больного К. реакция отвращения к алкоголю была сохранена.

Через 16 суток после окончания выработки условнорефлекторной реакции отвращения к алкоголю в контрольной и опытной группе была проведена алкогольная проба. Она включала раздражение запахом и вкусом водки слизистой ротовой полости больных с последующим приемом 30-40 мл водки. В контрольной группе через 16 суток после окончания обучения рвотному рефлексу условный зрительный стимул вызывал тошнотную реакцию у одного больного. Вместе с тем, у 44-55% пациентов на запах и вкус алкоголя развивалась рвотная реакция продолжительностью 1-4 минуты.

Через 75-80 дней после обучения частота отсроченного воспроизведения тошнотно-рвотного рефлекса на запах и вкус водки у больных контрольной группы снизилась до 34-46% случаев. Причем рвота зарегистрирована у 18% пациентов.

В опытной группе предъявление зрительно-вербального стимула (рюмки с алкоголем) на 16 сутки после обучения вызывало у 24% больных тошноту и у 36% - непродолжительную рвоту. Вместе с тем, тошнотно-рвотная реакция в ответ на запах и смачивание ротовой полости алкоголем возникала у 100% больных.

Проведение алкогольной пробы через 75-80 дней показала сохранение условной реакции отвращения к алкоголю в форме тошноты и непродолжительной рвоты у 68-72% больных. Причем рвота на запах и вкус водки продолжительностью 1-4 минуты отмечается у 48% пациентов.

Таким образом, применение фуросемида в 2,5 раза ускоряет выработку условной тошнотно-рвотной реакции у больных хроническим алкоголизмом, уменьшает в 2,5 раза количество назначаемого апоморфина гидрохлорида, способного вызвать тяжелые побочные эффекты, и почти в 3 раза чаще воспроизводит условный тошнотно-рвотный рефлекс отвращения к алкоголю через 75-80 суток от момента окончания терапии.

Таблица 1								
Ускорение фуросемидом выработки условного рвотного рефлекса и повышение его интенсивности у больных хроническим алкоголизмом								
Группа больных (п - количество больных)	День обучения	Показатели выраженности тошнотно-рвотной реакции в баллах						
		Реакция на зрительно-вербальный стимул, абс.(%)			Реакция на запах алкоголя, абс.(%)		Реакция на вкус алкоголя, абс.(%)	
		Баллы			Баллы		Баллы	
		1	2	3	2	3	2	3
Контрольная группа (п - 18 больных)	5	1 (5,5%)	0	0	5 (28%)	2 (11%)	6 (33%)	4 (22%)
	9	1 (5,5%)	2 (11%)	0	8 (44%)	2 (11%)	7 (39%)	5 (28%)
	25	2 (11%)	1 (6%)	0	11 (61%)	5 (28%)	10 (56%)	6 (33%)

Опытная группа (n=25 больных)	5	6 (24%)	4 (16%)	0	4 (16%)	17 (68%)	2 (8%)	22 (88%)
	9	10 (40%)	5 (20%)	0	2 (8%)	22 (88%)	2 (8%)	23 (92%)

5 Примечание: 1 балл - тошнотная реакция, 2 балла - тошнотно-рвотная реакция в течение 1-4 минут, 3 балла - тошнотно-рвотная реакция в течение 5-8 минут.

Таблица 2

10 Влияние фуросемида на отсроченное воспроизведение условно-рефлекторного тошнотно-рвотного рефлекса у больных хроническим алкоголизмом

Группа больных (n - количество больных)	День после окончания обучения	Показатели выраженности рвотной реакции в баллах					
		Реакция на зрительный стимул, абс.(%)		Реакция на запах алкоголя, абс.(%)		Реакция на вкус алкоголя, абс.(%)	
		Баллы		Баллы		Баллы	
		1	2	1	2	1	2
Контрольная группа (n=18 больных)	1	2 (11%)	1 (6%)	2 (12%)	16 (89%)	18 (100%)	16 (89%)
	16	1 (6%)	0	4 (24%)	13 (55%)	9 (50%)	8 (44%)
	75-80	0	0	5 (28%)	1 (6%)	5 (28%)	3 (18%)
Опытная группа (n=25 больных)	1	10 (40%)	11 (44%)	1 (4%)	24 (96%)	0	25 (100%)
	16	6 (24%)	9 (36%)	4 (16%)	21 (84%)	0	25 (100%)
	75-80	9 (36%)	1 (4%)	6 (24%)	11 (44%)	7 (28%)	11 (44%)

15

20

25 Примечание: 1 балл - тошнота, 2 балла - тошнотно-рвотная реакция в течение 1-4 минут.

ЛИТЕРАТУРА

- 30 1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных. - Москва: Медицина, 1988. - с.129-133.
2. Инструкции и другие материалы по применению медицинских средств. - Москва: Всесоюзное информ. бюро, 1986. - выпуск 4. - с.78-94.
- 35 3. Приказ МЗ РФ №140 от 28.04.1998.
4. Базисная и клиническая фармакология. / Под редакцией Б.Г.Катцунг. - Москва: Бином, 1998. - с.430-441.
5. Скакун Н.П. Этиловый алкоголь. / Скакун Н.П., Саратиков А.С., Олейник А.Н., Вегеровский А.И. - Томск: Изд. Томского университета, 1985. - 135 с.
- 40 6. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 2006. - с.3-1481.
7. Лекарственные средства. /Под редакцией Р.У.Хабриева и А.Г.Чучалина. - Москва: Гэотар-медиа, 2006. - 740 с.

Формула изобретения

45

Способ снижения патологического влечения к алкоголю в постабстинентный период путем назначения апоморфина гидрохлорида, отличающийся тем, что в постабстинентный период ежедневно за 40-50 мин перед подкожным введением апоморфина гидрохлорида назначают фуросемид в дозе 40 мг в течение 9 дней.

50