

Naltetlong — инъекционная пролонгированная форма «2 в 1» дисульфирама и налтрексона для лечения алкогольной и наркотической зависимости. Результаты доклинических исследований

СОБЕТОВ Б.Г.
ШИЯНЕНКО Е.В.
ЗАЯРНЮК Н.Л.
КРИЧКОВСКАЯ А.М.
НОВИКОВ В.П.

к.м.н., профессор, Львовский Национальный медицинский университет им. Данила Галицкого
ТОО Фарма Лайф, Львов, Украина
Национальный университет «Львовская политехника», Львов, Украина
Национальный университет «Львовская политехника», Львов, Украина
д.х.н., профессор, Национальный университет «Львовская политехника», Львов, Украина

Результаты доклинического изучения токсичности и специфической активности комбинированного препарата "Налтетлонг", включающего в себя налтрексон и дисульфирам, в лекарственной форме раствора для инъекций свидетельствуют о выраженной фармакологической активности и умеренной токсичности препарата и позволяют рекомендовать проведение клинических испытаний налтетлонга в качестве средства противорецидивной терапии у больных опийной наркоманией и хроническим алкоголизмом.

Ключевые слова: синдром алкогольной и наркотической зависимости, пролонг (препарат пролонгированного действия), налтрексон, дисульфирам

Введение

Терапия синдрома зависимости от наркотических веществ в настоящее время остается актуальной проблемой для клинической токсикологии и наркологии. Количество больных с аддитивными расстройствами постоянно растет. Наличие большого количества фармакологических средств и методов лечения патологических зависимостей не гарантирует достаточную суммарную результативность терапевтических усилий. Основной проблемой при лечении больных с различными вариантами зависимостей является поддержание комплаенса. Качественное проведение курса противорецидивной терапии предполагает систематический ежедневный прием установленной дозы лекарственного препарата в течение длительного периода времени. Однако вследствие выраженных личностных изменений, обычно развивающихся при наркоманиях и хроническом алкоголизме, у пациентов зачастую отсутствует психологическая мотивация к здоровому образу жизни, что вызывает рецидивы заболеваний и низкую конечную эффективность лечения. Применение пролонгированных форм препаратов обеспечивает непрерывность лечебного процесса и профилактику ранних рецидивов заболевания. Для продления фармакотерапевтического эффекта и создания в подкожной клетчатке или мышечной ткани депо лекарственного вещества, из которого оно постепенно поступало бы в кровь, используются внутримышечные инъекции и имплантаты. Преимущество, безуслов-

но, имеют последние как более удобные в применении и менее травмирующие для пациента.

Одним из путей решения проблемы может быть применение инъекционных пролонгированных лекарственных форм препарата, обладающих антиалкогольным и антинаркотическим действием. С другой стороны, синтез новых лекарственных субстанций не всегда оправдан. Существует достаточное количество перспективных медикаментозных средств.

Использование налтрексона и дисульфирама широко распространено в мире в длительных терапевтических программах в сочетании с психофармакологическими, различными психотерапевтическими и реабилитационными методиками.

Вот уже более 50 лет дисульфирам является единственным официально зарегистрированным во всех странах мира противоалкогольным препаратом. Только в США в настоящее время более 200 тыс. больных принимают его ежедневно. Известна инъекционная пролонгированная форма дисульфирама, 25%-ный раствор в специальном комбинированном растворителе, «Тетлонг-250», которая с 1997 г. используется в Украине как антиалкогольное средство. Еще в 80-х годах, несмотря на скептицизм отечественной науки, была выдвинута гипотеза о возможности использования дисульфирама, в частности малых его доз, в терапии как алкогольной, так и наркотической зависимости [12]. В конце 90-х годов прошлого столетия появились научные результаты, указывающие на возможное влияние дис-

ульфирама на функционирование допаминергической нейротрансмиттерной системы, нивелируя стимулирующий эффект удовольствия, обусловленный алкоголем. Сходство механизмов стимулирующего эффекта удовольствия алкоголя и наркотиков дало возможность предположить эффективность действия дисульфирама в лечении наркозависимых пациентов с коморбидной алкогольной зависимостью. Исследования, в которых дисульфирам использовался для лечения кокаиновых наркоманов, участвовавших в метадоновой или бупренорфиновой реабилитационных программах, указывают на эффективность данного препарата. У кокаинозависимых пациентов ремиссия наступала быстрее, была стабильнее и продолжительнее. В 2005 г. препарат «Тетлонг-250» был рекомендован МОЗ Украины для лечения и реабилитации больных наркоманией.

В последние десятилетия в терапии и реабилитации больных с опиатной зависимостью широко используют лекарственные формы налтрексона.

Известно, что эндогенные опиоиды (эндорфины и энкефалины) модулируют «награждающие» эффекты психоактивных веществ и потому играют ведущую роль как в инициации потребления последних, так и в изменениях чувствительности к их действию [1, 4]. На экспериментальных моделях показано, что у мышей с дефектами опиатных рецепторов при длительном введении морфина, кокаина и этанола зависимость не развивается. Перед очередной инъекцией в головном мозге таких животных отмечалось сниженное содержание β -эндорфина, тогда как после введения препарата уровни эндогенных опиоидов существенно повышались [15]. Эти экспериментальные данные позволяют предположить, что у больных наркоманией и алкоголизмом дефицит эндогенных опиоидов в лимбической системе мозга вызывает состояние дисфории и стимулирует непреодолимое влечение к психоактивным веществам, способным устранить либо облегчить это состояние. В исследованиях, проведенных на приматах, было показано, что блокирование опиатных рецепторов предупреждает развитие алкогольной зависимости.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований давали весомые основания предполагать селективных антагонистов опиатных рецепторов для профилактики рецидивов у пациентов с основными формами аддитивных расстройств — наркоманией и алкоголизмом. Однако клинические испытания и наблюдения в наркологической практике показывают недостаточную эффективность применения «налтрексоновых программ». В частности, из 67 больных героиновой наркоманией половина пациентов не завершила полную программу исследования в связи с рецидивированием заболевания, остальные же воздерживались

от употребления наркотиков в течение 6 мес. на фоне применения целого комплекса лечебных мероприятий [8, 13]. При хроническом алкоголизме монотерапия налтрексоном для перорального применения также не всегда оправдывала ожидания относительно ее противорецидивной эффективности [14]. Тем не менее, создание препаратов налтрексона нового поколения перспективно.

В настоящее время на фармацевтическом рынке появились препараты пролонгированного действия на основе налтрексона, рекомендуемые для применения в реабилитационных программах. Накоплен опыт имплантационной формы налтрексона «Продетоксона» в терапии больных с зависимостью от опиатов. Использование его позволяет достигать более длительных качественных ремиссий, оказывая влияние на мотивацию больного на длительное лечение. Поддержание постоянной стабильной концентрации блокатора в крови больного в течение длительного времени (около 2 мес.) в значительной степени улучшает compliance. Однако применение препарата требует многократного хирургического вмешательства и связано со всеми неудобствами, возникающими при применении имплантатов. Наиболее перспективной пролонгированной формой налтрексона, предложенной для лечения алкоголизма, представляется его инъекционная форма «Вивитрол», которая содержит микрокапсулированную форму налтрексона, весьма эффективна, но имеет ряд противопоказаний. В целом, данные по исследованию действия вивитрола свидетельствуют в пользу перспективности применения инъекционных лекарственных форм блокаторов опиатных рецепторов, обладающих пролонгированным действием, для длительных курсов превентивной терапии с целью предупреждения рецидивов алкогольной и наркотической зависимости.

Целью наших исследований было создание комбинированного препарата пролонгированного действия «2 в 1», включающего в себя налтрексон и дисульфирам, в лекарственной форме раствора для инъекций.

Учитывая опыт предыдущих исследователей, мы использовали для создания препарата специальный растворитель и вспомогательные вещества — биодеградируемые полимеры как пролонгаторы действия лекарственных веществ.

Проведенные в 2006—2007 гг. научные изыскания позволили нам создать пролонгированную лекарственную форму «2 в 1» инъекционного дисульфирама и налтрексона с терапевтическим действием не менее 30 дней, способную стойко блокировать память на эйфоризирующее действие опиатов, а также подавлять патологическое влечение к алкоголю и наркотикам, стабилизируя качество жизни пациента и длительность терапевтической ремиссии.

Материалы и методы исследования

Проведено доклиническое изучение острой и подострой токсичности и специфического фармакологического действия нового препарата "Налтетлонг" в лекарственной форме раствора для инъекций.

Токсикологические исследования выполнены на двух видах животных — белых мышах линии Balb/c (самцах), в возрасте 4 мес., с массой тела 21—26 г и крысах линии Вистар, самцах и самках в возрасте 5 мес., со средней массой тела 155 ± 4 г и 149 ± 3 г соответственно. Всего использовано 30 мышей и 60 крыс.

Специфическое действие препарата изучено на крысах-самцах линии Вистар с массой тела 180—220 г. Всего использовано 36 животных.

Все животные были получены из питомника экспериментально-биологической клиники Института геронтологии АМНУ и содержались в условиях, соответствующих требованиям. Клетки находились в помещениях, специально отведенных для каждого вида животных. В помещениях соблюдался режим проветривания, поддерживалась постоянная температура ($22-25^{\circ}\text{C}$) и влажность воздуха ($60 \pm 15\%$). Рацион в качестве основного корма включал гранулированный комбикорм-концентрат; источник воды — водопроводная сеть (свободный доступ к поилкам).

В соответствии с методическими рекомендациями, острая токсичность препарата "Налтетлонг" изучена на мышах при однократном внутримышечном введении по методу Литчфилда и Уилкоксона в модификации Э. Рота [3].

Группы животных формировали методом случайной выборки; идентификацию производили нанесением краски на шерсть. Мышей распределяли по 6 особей на каждую дозу препарата; каждая группа мышей содержалась в отдельной клетке. Животных брали в опыт после периода адаптации (не менее 5 сут.).

Интервал вводимых доз препарата устанавливали экспериментальным путем. Для получения концентраций, соответствующих вводимым дозам, исходный раствор налтетлонга разводили аптечным диметилсульфоксидом. Объем раствора при внутримышечном введении не превышал 0,5 мл на животное, что соответствует требованиям. Количество вводимого препарата в каждом случае рассчитывали с учетом индивидуальной массы тела животного.

Для регистрации клинических симптомов интоксикации и выживаемости после введения препарата за животными вели наблюдение: в первые 6 ч — постоянно, в течение последующих 14 сут. — один раз в день. На 1-, 3-, 7- и 14-е сутки мышей взвешивали. Погибших в опыте мышей вскрывали для макроскопического исследования. Выживших животных в конце опыта (на 14-е сут.) подвергали эвтаназии путем декапитации под эфирным наркозом, производили

вскрытие и макроскопическое исследование внутренних органов.

Токсичность препарата при повторных введениях изучали на крысах (самцах и самках).

Препарат вводили животным в мышцу бедра один раз в 7 сут., на протяжении 28 сут., в двух дозах — 1 и 10 мг/кг (по налтрексону). Для введения исходный раствор препарата разводили диметилсульфоксидом в 10 и 100 раз до концентраций 10 мг/мл и 1 мг/мл соответственно. Растворы вводили из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела.

При выборе доз учитывали установленную в опыте LD_{50} налтетлонга, а также данные литературы об условно-терапевтических дозах налтрексона [16]: первая доза составила 1 мг/кг и соответствовала приблизительно 1/60 от LD_{50} ; вторая доза превышала первую в 10 раз. Крысам контрольной группы один раз в неделю вводили растворитель — диметилсульфоксид внутримышечно в дозе 0,1 мл/100 г массы тела.

В течение опыта ежедневно визуально оценивали общее состояние животных (поведение, состояние шерстного покрова, потребление корма и др.); один раз в неделю крыс взвешивали.

После завершения курса введения препарата определяли:

- функциональную активность ЦНС — по выраженности поискового и эмоционально-двигательного рефлексов в тесте «открытое поле» в аппарате Холла [5, 9];

- состояние сердечно-сосудистой системы животных по показателям биоэлектрической активности миокарда; электрокардиограммы записывали в V грудном отведении с помощью электрокардиографа ЭК1Т-03М2;

- морфологический состав периферической крови — содержание эритроцитов, лейкоцитов, лейкограмму — определяли общеклиническими методами, концентрацию гемоглобина устанавливали колориметрическим методом [10];

- в сыворотке крови крыс исследовали активность аланин- и аспартат-аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), содержание общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего холестерина — с помощью стандартных наборов реактивов («Фелисит диагностика»), содержание электролитов — на пламенном фотометре ПФМ-1;

- диурез (мл/4 ч) устанавливали, помещая крыс в метаболические клетки;

- биохимические показатели мочи — содержание белка, мочевины, креатинина, хлоридов — методами спектрофотометрии с помощью стандартных наборов реактивов («Фелисит диагностика», Украина), содержание электролитов в моче (калий, натрий) — на пламенном фотометре ПФМ-1;

- определяли массу и рассчитывали коэффициенты масс внутренних органов;

- внутренние органы (сердце, печень, почки, надпочечники, селезенку, легкие, желудок), а также бедерную мышцу в области инъекций препарата подвергали гистоморфологическим исследованиям.

Результаты опытов обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента [3, 11].

Исследование специфической противоаддиктивной активности налтетлонга и налтрексона проведено на крысах-самцах линии Вистар массой 180—220 г. С целью отбора животных, предрасположенных к наркотической зависимости, перед каждой серией экспериментов проводили типизацию крыс по критериям стресс-резистентности в тесте «открытое поле» [7]. Стадию психической зависимости моделировали у типизированных животных по методу С.К. Судакова [4]. Животные были распределены по трем группам по 6 особей в каждой. После суточной водной депривации все крысы в течение 21 сут. в качестве единственного источника жидкости получали лишь водный раствор морфина гидрохлорида (МГХ). Раствор готовили *ex tempore* из субстанции производства «Macfarlan Smith Ltd» (Великобритания). Концентрацию раствора в период принудительной морфинизации постепенно увеличивали от 0,02% до 0,05%. Затем в течение 7 сут. животных содержали в индивидуальных клетках и тестировали с целью определения степени выраженности добровольного потребления морфина, предоставляя право выбора между 0,05%-ным раствором МГХ и питьевой водой (тест двух поилок). Ежедневно в 12.00 регистрировали объемы жидкостей, выпитые каждым животным за истекшие сутки. Для последующей обработки рассчитывали средние суточные дозы морфина и воды, а также интегральный показатель коэффициента предпочтения (отношение объема раствора МГХ к общему объему жидкости, выраженное в процентах).

Животным опытной группы в период тестирования вводили налтетлонг (по 6 мг/кг внутримышечно через день), крысам референтной группы — налтрексон в дозе 2,5 мг/кг по аналогичной схеме, в контроле вводили равные объемы растворителя.

Математическую обработку экспериментальных данных проводили методами вариационной статистики по t-критерию Student [3]. Достоверными считали различия количественных параметров, уровень значимости которых превышал либо был равен 95% ($p \leq 0,05$).

Исследование специфической противоалкогольной активности препаратов проведено на крысах-самцах линии Вистар массой 180—220 г разведения экспериментальной биологической клиники ИФТ АМН Украины. Стадию психической зависимости моделировали по методу Н.К. Баркова [2]. Животные были

распределены по трем группам по 6 особей в каждой. Для стимуляции потребления алкоголя всем крысам в течение 14 сут. внутрибрюшинно вводили 5%-ный раствор этанола в дозе 1 мл/кг, после чего переводили на принудительное оральное потребление указанного раствора (7 сут.). В течение последующих 7 сут. животных содержали в индивидуальных клетках и тестировали с целью определения степени выраженности добровольного потребления алкоголя, предоставляя право выбора между 5%-ным раствором этанола и питьевой водой (тест двух поилок). Ежедневно в 12.00 регистрировали объемы жидкостей, выпитых каждым животным за истекшие сутки. Для последующей обработки рассчитывали средние суточные дозы этанола и воды, а также интегральный показатель коэффициента предпочтения (отношение объема раствора этилового спирта к общему объему жидкости, выраженное в процентах).

Животным опытной группы в период тестирования вводили налтетлонг (по 6 мг/кг внутримышечно через день), крысам референтной группы — дисульфирам в дозе 3,5 мг/кг по аналогичной схеме, в контроле — равные объемы растворителя.

Математическую обработку экспериментальных данных проводили методами вариационной статистики по t-критерию Student [3]. Достоверными считали различия количественных параметров, уровень значимости которых превышал либо был равен 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

При внутримышечном введении ЛД₅₀ препарата "Налтетлонг" составляет 58,0 (47,2—71,3) мг/кг, что соответствует III классу токсичности, включающему в себя умеренно токсичные соединения. Налтетлонг, вводимый в течение 28 сут. в дозе 1,0 мг/кг самцам и самкам крыс, не оказывал отрицательного влияния на функции ЦНС и сердечно-сосудистой системы, не вызывал изменений морфологического состава периферической крови и биохимических показателей, характеризующих основные виды обмена у лабораторных животных.

При введении препарата в дозе 10 мг/кг отмечалось увеличение содержания лимфоцитов в крови самцов и самок крыс, повышение активности АсАТ в сыворотке и нарушение электролитного обмена (повышение уровня натрия в крови, снижение его выведения с мочой и выход калия из эритроцитов в плазму). Кроме того, у самок увеличивалась абсолютная и относительная массы селезенки и печени; у самцов снижалась масса надпочечников и повышался уровень глюкозы в крови, что свидетельствует о дозозависимых токсических эффектах препарата.

У животных контрольной группы при проведении теста двух поилок отмечалась умеренно выраженная

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ НАРКОЛОГИЯ

тенденция к повышению потребления раствора МГХ, усилившаяся в последние 2 дня (табл. 1). Это привело к увеличению среднего объема раствора, потребленного за 7-е сутки (конечный показатель), на 42% относительно исходного показателя, зарегистрированного по истечении первых суток эксперимента.

Анализ динамики изменений добровольного потребления морфина у животных с психической зависимостью, получавших референтный препарат, показал выраженное влияние налтрексона, которое проявилось уже на 4-е сутки опыта, когда уменьшение суточного объема раствора МГХ составило 44%. Степень выраженности противоаддитивного действия препарата продолжала нарастать и в последние 3 дня, в результате чего конечный показатель оказался на 73% ниже исходного.

Аналогичные изменения претерпевали при проведении теста двух поилок и величины средних объемов раствора МГХ, потребляемые животными опытной группы. Введение налтетлонга вызвало значительное (на 52%) уменьшение потребления наркотика на 5-е сутки эксперимента, а к моменту завершения тестирования различия с исходным показателем достигли 69% (табл. 1). Соответствующим образом изменились также интегральные показатели теста, представленные в табл. 2.

Наибольшие различия между исходными и конечными данными отмечены при сравнительном анализе суточных доз морфина. У животных референтной группы средняя доза потребляемого наркотика уменьшилась в 3,7 раза, тогда как у крыс, получавших инъекции Налтетлонга, — в 3,2 раза. Однако изучаемый препарат в большей степени, нежели референтный, повлиял на потребление питьевой воды — на фоне введения налтетлонга отмечена несколько более выраженная тенденция к увеличению суточного объема воды (на 44% против 38% у крыс, получавших налтрексон). Это отразилось на итоговых показателях коэффициента предпочтения, степень снижения которого относительно исходного показателя в обеих экспериментальных группах была одинаковой и составила 2,3 раза.

Таким образом, зарегистрированные при проведении теста двух поилок изменения количественных показателей добровольного орального потребления раствора МГХ свидетельствуют о том, что применение налтетлонга у крыс с психической зависимостью от морфина способствует уменьшению влечения к наркотику.

Таким образом, в опытах на экспериментальной модели психической зависимости от морфина у крыс установлена выраженная противоаддитивная активность налтетлонга, аналогичная эффектам референтного препарата "Налтрексон".

Таблица 1

Изменения динамики добровольного орального потребления раствора морфина крысами с наркотической зависимостью на фоне действия налтетлонга

День опыта	Суточный объем потребления раствора МГХ 0,05%, мл ($M \pm m$)		
	Контроль	Налтрексон	Налтетлонг
1	17,9 $\pm$ 2,1	21,2 $\pm$ 2,6	19,4 $\pm$ 2,3
2	18,1 $\pm$ 2,3	17,3 $\pm$ 2,2	20,4 $\pm$ 2,5
3	16,6 $\pm$ 1,9	14,7 $\pm$ 1,9	18,9 $\pm$ 2,2
4	19,2 $\pm$ 2,4	11,9 $\pm$ 1,5	16,7 $\pm$ 2,1
5	19,8 $\pm$ 2,2	8,7 $\pm$ 1,1	9,4 $\pm$ 1,7
6	23,7 $\pm$ 2,5	7,9 $\pm$ 1,1	6,7 $\pm$ 1,0
7	25,4 $\pm$ 2,7	5,7 $\pm$ 0,8	6,1 $\pm$ 0,7

Таблица 2

Влияние налтетлонга на интегральные показатели потребления раствора МГХ и питьевой воды крысами с психической зависимостью от морфина ($M \pm m$)

Экспериментальная группа	Показатель	Коэффициент предпочтения, %	Суточная доза морфина, мг/кг	Суточная доза воды, г/кг
Контроль	Исходный	65	45,0 $\pm$ 7,5	47,9 $\pm$ 6,3
	Конечный	77	63,5 $\pm$ 8,7	38,0 $\pm$ 4,2
Налтрексон	Исходный	68	53,0 $\pm$ 6,9	49,1 $\pm$ 7,1
	Конечный	30	14,3 $\pm$ 2,2	67,6 $\pm$ 7,9
Налтетлонг	Исходный	66	48,5 $\pm$ 7,3	51,2 $\pm$ 6,4
	Конечный	29	15,3 $\pm$ 2,5	73,7 $\pm$ 8,5

Динамика добровольного орального потребления этилового спирта у крыс контрольной группы характеризовалась повышением средних объемов раствора в процессе проведения теста, которое началось с третьих суток и достигло максимума на 6-е, когда этот показатель увеличился на 50% (табл. 3).

В итоге конечный показатель (за 7-е сутки) оказался на 47% выше исходного, что свидетельствует о наличии у животных алкогольной зависимости. Подтверждением последнего являются и результаты расчетов интегральных показателей (табл. 4). В частности, коэффициент предпочтения в заключительный период эксперимента достиг 84%, тогда как критическим значением этого показателя считается 50%. Животное, потребляющее половину от общего количества выпиваемой жидкости в виде раствора этанола, относят к зависимым, а увеличение этого показателя более 50% указывает на повышение степени выраженности психической стадии алкогольной зависимости [2].

Введение дисульфирама привело к изменению направленности динамики потребления этилового спирта. В последние сутки проведения теста двух поилок у крыс референтной группы была отмечена выраженная тенденция к уменьшению суточного объема потребления раствора этанола — на 39% относительно исходного показателя и в 2,1 раза относительно контроля (табл. 3).

Применение налтетлонга вызвало более значительные изменения — уже на 5-е сутки уровень снижения потребления алкоголя (на 62%) достиг степени достоверности. Конечный показатель, отразивший средний объем потребления раствора этанола за последние сутки опыта, оказался на 74% меньше исходного и в 5 раз меньше контрольного показателя.

Изучаемый и референтный препараты практически в равной мере увеличили среднесуточные объемы выпиваемой животными воды — на 50 и 47% соответственно (табл. 4).

При этом их влияние на потребление раствора этилового спирта довольно существенно различалось, что отразилось неодинаковыми, хотя и однонаправленными, изменениями суточных доз этанола. Под влиянием дисульфирама этот показатель уменьшился в 1,7 раза, тогда как налтетлонг вызвал его уменьшение в 4 раза. При сопоставлении значений коэффициентов предпочтения также установлено более выраженное снижение этого показателя у животных, получавших налтетлонг — в 2,3 раза при уменьшении в 1,4 раза на фоне введения референтного препарата.

Полученные данные указывают на то, что Налтетлонг в большей степени, чем дисульфирам, уменьшает потребление этилового спирта у крыс с экспериментальным алкоголизмом на стадии психической зависимости.

Таблица 3

Изменения динамики добровольного орального потребления раствора этилового спирта крысами с алкогольной зависимостью на фоне действия налтетлонга

Сутки опыта	Суточный объем потребления раствора этанола 2%, мл ($M \pm m$)		
	Контроль	Дисульфирам	Налтетлонг
1	12,2 $\pm$ 2,6	14,3 $\pm$ 2,5	13,9 $\pm$ 2,2
2	12,4 $\pm$ 2,3	11,7 $\pm$ 2,0	13,3 $\pm$ 2,1
3	15,2 $\pm$ 2,7	12,1 $\pm$ 1,9	10,7 $\pm$ 1,8
4	15,8 $\pm$ 2,5	9,6 $\pm$ 1,3	6,8 $\pm$ 0,7
5	16,7 $\pm$ 3,0	8,9 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 0,5
6	18,3 $\pm$ 3,4	9,2 $\pm$ 1,2	4,1 $\pm$ 0,6
7	17,9 $\pm$ 3,2	8,7 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 0,3

Таблица 4

Влияние налтетлонга на интегральные показатели потребления раствора этанола и питьевой воды крысами с психической зависимостью от алкоголя ($M \pm m$)

Экспериментальная группа	Показатель	Коэффициент предпочтения, %	Суточная доза этанола, г/кг	Суточная доза воды, г/кг
Контроль	Исходный	71	6,1 $\pm$ 1,0	24,9 $\pm$ 3,2
	Конечный	84	9,0 $\pm$ 1,4	16,6 $\pm$ 2,3
Дисульфирам	Исходный	72	7,2 $\pm$ 1,2	27,0 $\pm$ 3,5
	Конечный	52	4,4 $\pm$ 0,9	39,7 $\pm$ 4,5
Налтетлонг	Исходный	73	7,0 $\pm$ 1,1	25,7 $\pm$ 3,0
	Конечный	32	1,8 $\pm$ 0,5	38,6 $\pm$ 3,9

Заклучение

Результаты экспериментальных исследований позволяют рекомендовать проведение клинических испытаний налтетлонга в качестве средства противорецидивной терапии у больных опийной наркоманией и хроническим алкоголизмом.

Список литературы

1. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез) // Лекции по наркологии. — М.: Нолидж, 2000. — С. 16—41.
2. Барков Н.К., Несмелов Н.Б. Изменение потребления этанола белыми крысами при действии нейролептиков и транквилизаторов // Фармакология и токсикология. — 1976. — №1. — С. 5—9.
3. Бельский М.А. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л., 1963. — 148 с.
4. Борисова Е.В., Русаков Д.Ю., Судаков С.К. Различия характеристик опиатных рецепторов головного мозга крыс линий Fisher-344 и Wag/CSto могут обуславливать различия в положительно-подкрепляющем действии морфина // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. — 1992. — Т. 114, №9. — С. 296—298.
5. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методика и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высшая школа, 1991. — 400 с.
6. Дмитриева Т.Б., Игонин А.А. Современные возможности медицины в лечении лиц, страдающих наркологическими заболеваниями // Наркология. — 2006. — №1. — С. 56—59.

7. Гарбузова С.М. Нейрофізіологічний аналіз ролі емоційного стресу у формуванні морфінної мотивації // Нейрофізіологія. — 1999. — Т. 31, №3. — С. 245—248.

8. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А. Новая пролонгированная лекарственная форма налтрексона в комплексной терапии больных с зависимостью от опиатов // Вопр. наркологии. — 2005. — №3. — С. 3—13.

9. Калугев А.П. Стресс, тревожность, поведение. — Киев, 1998. — 112 с.

10. Лабораторные методы исследования в клинике (Справочник) / Под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Изд-во МГУ, 1987. — 346 с.

11. Миндлер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. — Киев: Вища школа, 1991. — 272 с.

12. Собетов Б.Г. Экспериментальне обґрунтування терапії опійної залежності препаратом «Тетлонг-250» // Заклучний звіт в Фармакологічний комітет МОЗ України. — 1995—1999 р. — С. 1—74.

13. Ivanets N.N. New approaches to treatment of pathological craving for psychoactive substances // Europ. Neuropsychopharmacology. — 2005. — Vol. 15. — Suppl. 2. — P. 99.

14. Lesch O.M. Treatment of addiction // Europ. Neuropsychopharmacology. — 2005. — Vol. 15. — Suppl. 2. — P. 99.

15. Van Ree J.M. Endorphins and addiction // Europ. Neuropsychopharmacol. — 2005. — Vol. 15. — Suppl. 2. — P. 97—98.

16. Yu W.Z., Sclafani A., Delamatera A. et al. Pharmacology of flavor preference conditioning in sham-feeding rats: Effects of naltrexone // Pharmacol., biochem. and behavior. — 1999. — Vol. 64, №3. — P. 643—651.

NALTETLONG AS PROLONGUED INJECTIONS PREPARATION OF DISULFIRAM AND NALTREXON «2 IN 1» FOR TREATMENT OF ALCOHOLIC AND NARCODEPENDENCE

SOBETOV B.G.¹, NOVIKOV V.P.², SHEYANENKO Ye.V.³, ZAYARNYUK N.L.², KRYCHKOVSKA A.M.²

¹ — Danylo Halitsky Lviv National Medical University

² — National University «Lviv Politechnic»

³ — Co Ltd Pharma Life

Results of preclinical study of toxicness and specific activity of the combined preparation of Naltetlong, including naltrexone and disulfiram, in the medicinal form of solution for injections testify to the expressed pharmacological activity and moderate toxicness of preparation and allow to recommend the leadthrough of clinical tests of Naltetlonga as a mean of antirecurrent therapy for patients by opium drug addiction and chronic alcoholism.

Key words: narco- and alcoholic dependence, prolonged pharmaceutical form, naltrexone, disulfiram