

**Опыт применения пролонгированной формы 25% раствора дисульфирама при лечении алкогольной, опиоидной и кокаиновой зависимости; перспективы дальнейшего исследования его фармакологических свойств**

**Научный руководитель – Белокрылов Игорь Владленович**

***Батырев Егор Игоревич***

*Студент (магистр)*

Российский университет дружбы народов, Медицинский факультет, Москва, Россия

*E-mail: eb90@mail.ru*

В докладе представлены данные, позволяющие по-новому взглянуть на применение дисульфирама при лечении аддиктивных групп заболеваний. Подробно описаны фармакологические свойства 25% раствора дисульфирама, который в отличие от таблетированных форм имеет более выраженные терапевтические свойства, а также расширяет потенциальный диапазон применения препарата от алкогольной зависимости, до наркологической и нехимической [2,4,7,10,14,15,16].

На сегодняшний день, лечение дисульфирамом алкогольной зависимости входит в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома зависимости, также указано, что «дисульфирам может быть эффективным фармакологическим средством при кокаиновой зависимости, а также при злоупотреблении кокаином у лиц с опиоидной зависимостью» [1], при этом подробная информация о схемах лечения и клинических рекомендация отсутствует.

Многие наркологи-клиницисты скептически относятся к возможности лечения неалкогольных зависимостей дисульфирамом, в связи с отсутствием ожидаемого терапевтического эффекта при использовании его имеющихся лекарственных форм. Еще одной причиной скепсиса служит ассоциация дисульфирама только с возможностью блокировать ацетальдегиддегидрогеназу, при этом препарат обладает прямым воздействием на систему нейромедиации ЦНС [7,10,11,13,15,16]. На сегодняшний день, в России одним из самых эффективных препаратов при лечении алкоголизма считается налтрексон с длительным высвобождением («Вивитрол»), который благодаря хорошему финансированию и маркетингу смог вытеснить конкурентов за счет большого количества наукоемких клинических исследований и работ [8,9,12]. В противовес этому существуют исследования показывающие, что дисульфирам превосходит налтрексон в предотвращении рецидивов среди алкоголизированных мужчин [3]. Одной из основных проблем лечения таблетированного дисульфирама является высокая доля зависимости результата лечения от комплаенса пациента, применение пролонгированных лекарственных форм позволяли в определенной степени нивелировать эту зависимость. Пролонгированный 25% раствор дисульфирама позволил также исключить прерывание лечения из-за отказа пациента от приема пероральных препаратов.

Учитывая эффект выраженного снижения влечения к психоактивным веществам от 25% раствора дисульфирама, в работе сделано предположение, что повышенная биодоступность дисульфирама с одномоментным уменьшением размера его растворенной молекулы, позволяет препарату проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывая терапевтическое действия на лимбическую систему ЦНС путем влияния на дофамин- $\beta$ -гидроксилазу и ацетальдегиддегидрогеназу-2. Объяснены вероятные причины неэффективности лечения дисульфирамом [5,6]

\*\*\*

В докладе рассмотрены фармакологические свойства 25% раствора дисульфирама, объясняющие его прямой антиаддиктивный эффект, а также описан опыт его применения в клинической практике. Полученные данные дают основание начать научные исследования и разработку новых методов лечения аддиктивных расстройств.

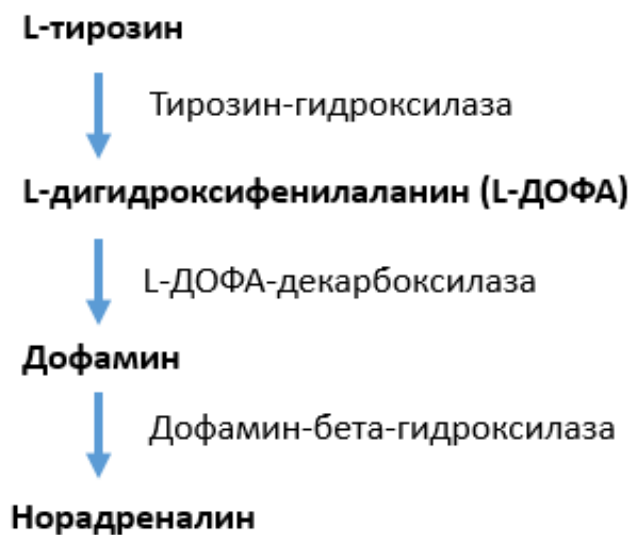
### Источники и литература

- 1) Агибалова Т.В., Козырева А.В., Кравченко С.Л., "Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома зависимости", НИЦ наркологии МЗ РФ, опубликовано на сайте Российского общества психиатров psychiatr.ru, 2014.
- 2) Собетов Б.Г., Опыт противорецидивной терапии больных алкогольной зависимостью с помощью препарата «Тетлонг-250» // «Вісник психіатрії та психофармакотерапії.» — О., 2006. С. 125–127.
- 3) Alan De Sousa, Avinash De Sousa, A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence// Alcohol and Alcoholism, 2004, Pages 528–531.
- 4) Broft, A. I., Berner, et al . Bulimia nervosa and evidence for striatal dopamine dysregulation: A conceptual review.// Physiology & Behavior, 2012 , 122–127.
- 5) Bourdélát-Parks, BN, Anderson, GM, Donaldson, ZR et al. Влияние генотипа дофамин- $\beta$ -гидроксилазы и ингибирования дисульфирама на гомеостаз катехоламинов у мышей. // Психофармакология 183, 2005, 72–80.
- 6) Cubells, J.F., Kobayashi, K., Nagatsu, T., Kidd, K.K., Kidd, J.R., Calafell, F., Kranzler, H.R., Ichinose, H. and Gelernter, J. (1997), Population genetics of a functional variant of the dopamine  $\beta$ -hydroxylase gene (DBH). // Med. Genet., 74: 374-379.
- 7) Goldstein M., Nakajima G. The effect of disulfiram on catecholamine levels in the brain //Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics July 1967, 157 (1) 96-102;
- 8) Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S. et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial//. JAMA. 2005; 293(13): 1617 - 1625.
- 9) Gastfriend D.R., Dong Q., Loewy J. et al. Durability of effect of long-acting injectable naltrexone. // Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 2005.
- 10) Gaval-Cruz M, Weinshenker D Mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: antabuse and cocaine relapse.// 2009 Mol Interv 9: 175–187.
- 11) Grassi MC, Cioce AM, Giudici FD, Antonilli L, Nencini P (2007) Short-term efficacy of Disulfiram or Naltrexone in reducing positive urinalysis for both cocaine and cocaethylene in cocaine abusers: A pilot study.// Pharmacological Research 55: 117–121.
- 12) Krupitsky E., Woody G.E, Zvartau E., O'Brien C.P. Addiction treatment in Russia. Lancet. 2010; 376 (9747): 1145. PubMed PMID: 20888988. Comment on: Lancet. 2010 Jul 3; 376(9734): 13 - 14.
- 13) Musacchio J., Goldstein M., et al. Inhibition beta-hydroxylase by disulfirame in vivo // The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1965
- 14) Petrakis IL, Carroll KM, Nich C, Gordon LT, McCance-Katz EF, et al. (2000) Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. //Addiction 95: 219–228.
- 15) Thomas R.Kosten, Guiying Wu, Wen Huang, Mark J.Harding, Sara C. Hamon. Pharmacogenetic Randomized Trial for Cocaine Abuse: Disulfiram and Dopamine  $\beta$ -Hydroxylase, // Biological Psychiatry, 2013, Pages 219-224

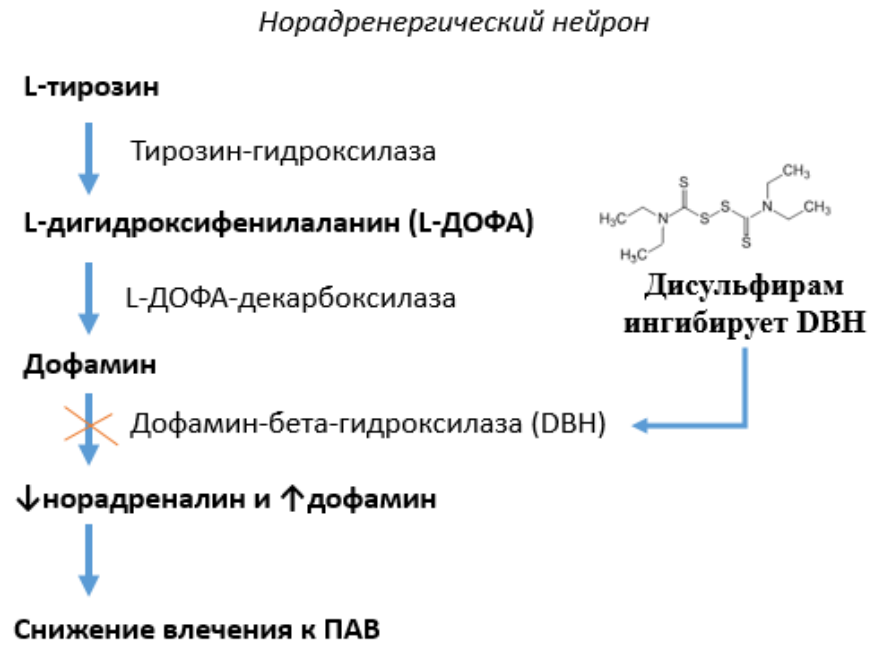
- 16) Yao L, Fan P, Arolfo M, et al. (2010) Inhibition of aldehyde dehydrogenase-2 suppresses cocaine seeking by generating THP, a cocaine usedependent inhibitor of dopamine synthesis, // Nat Med 16: 1024–1028

### Иллюстрации

#### Дофаминовый нейрон



**Рис. 1.** Рисунок 1. Метаболизм дофамина с образованием норадреналина с помощью дофамин-бета-гидроксилазы (ДВН)



**Рис. 2.** Рисунок 2. Влияние дисульфирама на метаболизм дофамина посредством ингибции дофамин-бета-гидроксилазы.



**Рис. 3.** Рисунок 3. Влияние дисульфирама на метаболизм дофамина посредством ингибции АДГ-2 на примере действия кокаина.