МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРО‘Я УКРАЇНИ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

КАФЕДРА ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ І АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ

СПЕЦІАЛЬНІСТЬ 7.110202 „КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ"

Дипломна робота

**ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ „ТЕТЛОНГ-250”**

Допущена до захисту:

Завідувач кафедри токсикології і аналітичної хімії,

канд. фарм. наук, доцент Галькевич І.Й.

Науковий керівник роботи старший науковий працівник,

канд. фарм. наук Демчик О. Г

Студент-дипломник

Шевчик У.М.

**Львів - 2006**

Зміст

Актуальність теми

Розділ 1. Огляд літератури

1.1 Соціальна небезпека пияцтва і алкоголізму

1.2 Алкоголізм - гостра медична проблема

1.3 Перетворення етилового алкоголю в печінці

1.4 Фармакологічні аспекти лікування алкоголізму

1.5 Засоби для корекції порушень при алкоголізмі, токсико - та наркоманіях

1.6 Використання препаратів дисульфіраму в комплексному лікуванні залежності від алкоголю

1.7 Історія становлення препарату "Тетлонг-250"

1.8 Фізичні та хімічні властивості „Тетлонгу-250”

1.9 "Тетлонг-250" - новий фармацевтичний препарат для лікування наркоманії і алкоголізму

1.10 Недоліки застосування традиційних лікарських форм дисульфіраму - еспераль-імплант, тетурам, антабус

1.11 Переваги ін’єкційних пролонгів дисульфіраму

Розділ 2. Експериментальна частина

2.1 Дослідження реакцій комплексоутворення дисульфіраму: наукове обґрунтування і розробка методу

2.2 Ідентифікація "Тетлонгу-250" за допомогою методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту

2.3 Кількісне визначення "Тетлонгу-250" фотоколориметричним методом

2.3.1 Наукове обґрунтування і розробка методу

2.3.2 Побудова калібрувального графіка

2.4 Методика кількісного визначення „Тетлонгу-250" (дисульфіраму) в біологічних об‘єктах

2.4.1 Підготовка проби

2.4.2 Опис методики

2.5 Дослідження елімінації препарату „Тетлонг-250” в білих щурів ри одноразовому внутрішньом‘язевому введенні

Загальні висновки

Список літератури

## Актуальність теми

Проблема боротьби з алкоголізмом займає важливе місце в соціальному плані оздоровлення населення України.

Значне поширення вживання спиртних напоїв пов’язане з ейфоруючою їх дією, що сприяє лише покращенню психологічних контактів.

За даними обласного наркологічного диспансеру у Львівській області в 2004 році на обліку було зареєстровано 32340 хворих на алкоголізм, з них проліковано 4 311 чоловік, а в 2005 році ця цифра становила 32293 чоловіка і 6557 чоловік відповідно. Тільки з цих даних видно, наскільки актуальною є дана проблема.

Засоби для лікування алкоголізму широко використовуються в наркологічній і психіатричній практиці. Важливим аспектом використання цієї групи препаратів є їх відносна безпечність при лікуванні хворих у лікувальних установах, що характеризується відношенням: ефективність/ризик і зовсім невисока безпечність їх використання в амбулаторних умовах та при самостійному лікуванні. Відомий досить широкий спектр побічних ефектів цих лікарських засобів: гепатотоксичний, кардіотоксичний, нейротоксичний, нефротоксичний та алергічний. Окрім того, хворий може просто померти від звичайного передозування цих засобів при самостійному лікуванні і вживанні алкоголю.

В цьому плані "Тетлонг-250" є одним з найбільш ефективних і надійних сучасних засобів, що використовуються при лікуванні алкоголізму, як в гострому періоді, так і в періоді реабілітації як підтримуючий середник.

Разом з тим методи хіміко-токсикологічного аналізу "Тетлонгу-250", як і інших засобів проти алкоголізму, вивчені недостатньо. Відсутні надійні методи ідентифікації та кількісного визначення "Тетлонгу-250", неопрацьованими залишаються методи виділення препарату з крові та сечі, а тому - відсутні методи контролю лікування хворих препаратами від алкоголізму (особливо дисульфірамом у таблетках при самостійному лікуванні).

Звідси випливає, що вивчення методів хіміко-токсикологічного аналізу "Тетлонгу-250" є актуальним.

**Мета та завдання дослідження**

Метою наших досліджень є опрацювання методів хіміко-токсикологічного аналізу препарату "Тетлонг-250".

Для вирішення цієї мети теми поставлено такі завдання:

Вивчити умови ідентифікації препарату за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

Дослідити можливість реакції комплексоутворення препарату з іонами металів.

Розробити і опрацювати методики ідентифікації і кількісного визначення препарату "Тетлонг-250" в об’єктах біологічного походження (сечі, крові).

Дослідити елімінацію препарату "Тетлонг-250" за розробленою методикою після одноразового введення його білим щурам.

**Наукова новизна роботи**

Опрацьовано нові реакції ідентифікації препарату "Тетлонг-250", придатні для виявлення його і кількісного визначення в об’єктах біологічного походження (в крові, сечі), а саме:

досліджено умови комплексоутворення препарату з іонами металів;

досліджено спектри вбирання утворених комплексних сполук;

проведено хроматографічне дослідження препарату і його основного метаболіту в тонкому шарі сорбенту;

розроблено методику виділення препарату і його основного метаболіту з біологічних об’єктів для його ідентифікації і кількісного визначення.

**Практичне значення роботи**

Складені і опрацьовані методики виділення дисульфіраму - діючої речовини "Тетлонгу-250" з крові та сечі, ідентифікації та кількісного визначення його у вигляді основного метаболіту можуть бути придатні і рекомендовані для використання в токсикологічних лабораторіях судово-медичних експертиз і клінічних лабораторіях для проведення експрес-діагностики можливих гострих отруєнь при передозуванні препарату "дисульфірам" в таблетках з метою надання кваліфікованої медичної допомоги, а також - контролю за лікуванням.

## Розділ 1. Огляд літератури

## 1.1 Соціальна небезпека пияцтва і алкоголізму

За багато століть до нашої ери людям були відомі напої, що викликають сп’яніння. Готували їх із зернових культур, картоплі, буряка, плодів, ягід, меду та ін.

І лише у VI-VII століттях в арабських країнах навчились отримувати з виноградного вина чистий спирт, якому дали назву "аль-коголь", що означає "дещо тонке", "задурманююче". А в середньовічній Європі спирт спочатку називали "аква віта", тобто "вода життя". Однак, при ближчому знайомстві з ним було виявлено його згубну дію на організм людини і ті наслідки, які він викликає. Тому його заслужено стали називати "водою горя" та "водою смерті", і ще в глибоку давнину старались боротися з виробництвом таких напоїв і їх вживанням. І тим не менше, в цьому ж середньовіччі вживання алкоголю - пияцтво вважалось ознакою сили і мужності рицарів, їх геройством за вміння багато пити і їсти, хоча їх пізніше піддавали публічному тілесному покаранню, відсилаючи їх на галери, відрізали вуха і заливали в горло розплавлений свинець. Та, незважаючи на такі жорстокі тортури ще в давнину за вживання алкоголю, пияцтво досі не припинилось. Навпаки, його виробництво стало нелегально поширюватись, особливо в селах у вигляді самогону. Величезна руйнівна шкода, яку завдає алкоголь здоров’ю людини, значні матеріальні втрати від пияцтва сьогодні не викликають сумніву [42, 44, 45].

Більше того, за даними ВООЗ, швидке зростання виробництва алкогольних напоїв, все більш їх поширення, їх згубна дія на організм людей перетворили пияцтво і алкоголізм тепер у серйозну соціальну і медико-біологічну проблему [2, 9, 43, 55].

В країнах Європи, наприклад, вживання алкоголю за останні 20 років збільшилось на 50-300%, причому з загрозливою швидкістю воно стало поширюватись серед жінок і дітей-підлітків [2, 17].

До соціальних наслідків пияцтва і алкоголізму слід віднести:

скорочення життя людини в середньому на 15-20 років у порівнянні до людей, що не зловживають алкоголем. Алкоголізм, як причина смерті, в усьому світі займає нині третє місце після онко- і серцевосудинних захворювань, до яких він також має пряме відношення;

із-за вини хворих на алкоголізм постійно страждають сім’ї, нерідко вони розпадаються;

алкогольна інтоксикація організму людини, як правило, призводить до народження фізично і психічно неповноцінних дітей, до деградації особистості;

алкоголізм призводить до аварій і нещасних випадків на виробництві, до ДТП, до службових зловживань, до необдуманих дій, що тягнуть за собою кримінальну відповідальність і т.д.;

алкоголізм призводить до різкого зниження захисних сил організму (імунітету), внаслідок чого такі люди піддаються підвищеного ризику до захворювань туберкульозом та на ВІЛ-інфекцію;

алкоголізм прискорює скочування людини до наркоманії.

## 1.2 Алкоголізм - гостра медична проблема

Алкоголізм - захворювання, що викликається систематичним вживанням спиртних напоїв. Характеризується наявністю патологічного потягу до них і призводить до психічних і фізичних розладів і порушень соціальних стосунків особи, яка страждає від цього захворювання.

Значне поширення вживання спиртних напоїв пов’язане з ейфоризуючою їх дією, на організм людини особливо в молодому віці. До 82% осіб віком до 16-18 років уже знайомі зі смаком спиртного. Однак ще більш загрозливо розвивається алкоголізм у дітей 6-10-ти років з усіма наслідками цієї хвороби. І, як не прикро, перша порція алкоголю їм була запропонована не чужими особами, а своїми рідними батьками під час застілля.

Так, відомий випадок захворювання алкоголізмом хлопчика чотирьох років, якому ще в 7-ми-місячному віці давали щоденно по 10-20 г, а після року - 30-60 г горілки, розведеної солодкою водою, для заспокоєння болів в шлунку. В дитини з’явився потяг до алкоголю, без якого він не міг заснути. На третьому році життя в хлопчика виявилась затримка розумового розвитку, мова стала повільною і нечіткою. Далі зник апетит, почалось виснаження організму. Незважаючи на проведене фахове лікування, хлопчик помер через три місяці від цирозу печінки…

А донедавна ще побутувала думка: якщо дітей привчати до горілки ще з грудного віку, поступово підвищуючи дозу спиртного до 2-3-х рюмок, то вони не будуть пити, коли стануть дорослими (!?.).

Так, дослідження, проведені Братусем В.С. і Сидоровим [1, 17], дозволили встановити, що діти 8-10-річного віку, які привчились пити алкоголь разом з батьками в колі сім’ї, вважали пияцтво нормальним явищем. Мало того, вони вважали приймання алкоголю хоробрістю, мужністю і неабиякою зверхністю над своїми ровесниками… [17].

Окрім того, злободенність проблеми боротьби з алкоголізмом тісно пов’язана з безперервним ростом захворюваності алкогольним цирозом печінки в промислово розвинутих країнах. Дослідження, проведені за останнє десятиліття в ряді країн Західної Європи і в США під егідою ВООЗ, показали, що це важке захворювання призводить до важкої інвалідності та значного скорочення життя людини саме внаслідок розвитку жирової дистрофії печінки, опісля - гепатиту і, на кінець, - цирозу, однієї з основних причин смерті при алкоголізмі [26, 27].

Цироз печінки при алкоголізмі розвивається повільно і поступово, - тим він і підступний. І, як правило, одночасно з цирозом печінки розвивається і панкреатит - важке запалення підшлункової залози з різким пригніченням її функцій, що тягне за собою виникнення інших хвороб - цукрового діабету і ниркової недостатності. Та хоча гострі симптоми цього процесу повільно затихають, насправді він не зупиняється і переходить в хронічну форму, викликаючи наростаюче ослаблення діяльності серцевої, нервової, кровотворної систем та ін. І якщо людині вчасно не надати кваліфіковану медичну допомогу, хвороба прогресує далі навіть при повному утриманні від алкоголю. Через 3-4 роки після появи таких симптомів хворі вмирають.

Ось чому проблема боротьби з алкоголізмом є не тільки соціальною, а й гострою медичною проблемою.

## 1.3 Перетворення етилового алкоголю в печінці

Етиловий алкоголь майже повністю всмоктується з шлунку і тонкого кишечника в систему кровообігу і швидко досягає печінки. Біля 95% введеного в організм алкоголю оксидується в печінці, останні 5% в незмінному вигляді виділяються з сечею та видихуваним повітрям. Таким чином, печінка є єдиним органом і, як побачимо далі, своєрідною біохімічною лабораторією організму, що здатна ефективно захищати його від згубної дії етану та інших ксенобіотиків. Швидкість перетворення етанолу в печінці до кінцевих продуктів - СО2 і води становить 0,1 г чистого алкоголю на 1 кг маси тіла за 1 год., тобто біля 7-8 г за годину. Таким чином, печінка дорослої людини з масою тіла 70-80 кг при максимумі своїх метаболічних здатностей може знешкодити до 180 г чистого алкоголю, виділивши при цьому 1400 ккал теплової енергії.

Спочатку етанол в печінці перетворюється в оцтову кислоту, яка, з’єднуючись з коензимом А, утворює ацетил-коензим А і в його складі оксидується по циклу Кребса через стадію трикарбонових кислот до СО2 і води за схемою (див. схему).

Утворений при окисленні етанолу ацетальдегід - надзвичайно реакційна і токсична сполука, що легко вступає в реакцію з SH - та NH2-групами білків і фосфоліпідами клітинних мембран, різко порушуючи їх функцію. Ацетальдегід, як і алкоголь, знижує регенеративну функцію печінки та синтез нею альбуміну й інших важливих білків, що приймають участь в захисних імунних реакціях організму. Знижується також синтез сечовини, що негативно впливає на детоксикаційну функцію печінки, оскільки під час синтезу сечовини печінка зв’язує поступаючий з кишечника аміак [23, 25].

Хронічне вживання алкоголю призводить до зниження здатності печінки оксидувати ацетальдегід, в результаті чого його рівень в крові і печінці підвищується, що є своєрідним самозахистом організму від алкоголю. Однак, цей захист є досить слабким і недовготривалим.

Саме токсичність ацетальдегіду і використовується для лікування хворих алкоголізмом з допомогою фармацевтичного препарату "дисульфірам", який гальмує перетворення ацетальдегіду в ацетат на стадії метаболізму алкоголю.

Систематичне вживання алкоголю призводить до різкої потреби печінкою кисню, оскільки значна частина його витрачається на оксидацію етанолу, швидкість якої зростає при цьому на 50-100%. В результаті найбільше терплять від недостачі кисню гепатоциди і тому розвиваються некрози паренхіми печінки.

Таким чином, перевантаження окислювальної здатності печінки етанолом неминуче призводить до серйозних зривів у роботі цього органу.

Окрім того, важливу роль в механізмах алкогольного отруєння печінки в ході метаболізму етанолу відіграє підвищене утворення нестійких хімічних сполук, молекул або фрагментів молекул, що містять на зовнішніх атомних орбіталях неспарений електрон - так званих вільних радикалів. Деяка незначна кількість таких радикалів завжди утворюється в ході клітинних оксидаційних реакцій. Однак, вони швидко нейтралізуються антиоксидантами, які є в клітинах. Одним із таких антиоксидантів є вітамін Е (α-токоферол). Антиоксиданти передають вільним радикалам в клітинах відсутні електрони, надаючи їм стійкості. В протилежному випадку молекули ненасиченої жирної кислоти, що входять в склад фосфоліпідів клітинних мембран, самі набувають вільнорадикальну форму і приєднують кисень, утворюючи при цьому сполуки, що мають високореактивну групу із двох атомів кисню - О - О - , один з яких має неспарений електрон. Такі сполуки називаються пероксидами. Після утворення пероксидів ліпідів ця реакція стає ланцюговою і некерованою (хоча в даний час є можливості лише профілактики її), тобто здатною на самопрогресування, а весь процес носить назву пероксидної оксидації ліпідів клітинних мембран, що детально було досліджено вченими лише в 1972 [8] році та доведено до логічних висновків ними в 1981 році [50].

Надмірний процес пероксидної оксидації ліпідів має надзвичайно шкідливу дію на живий організм, оскільки призводить до значних порушень структури і функції клітинних мембран, тобто викликає їх посилений ріст - утворення пухлин [50].

## 1.4 Фармакологічні аспекти лікування алкоголізму

Патологічний потяг до алкоголю є стрижневим синдромом залежності, його динаміка має провідне значення в ефективності лікування та прогнозі перебігу цієї залежності. Тому підвищення ефективності лікування алкогольної залежності є однією з основних проблем сучасної психіатрії і наркоманії. Це обумовлено як високими показниками поширення цього захворювання, так і в значній мірі частотою рецидивів хронічного алкоголізму після проведеного лікування [32, 33]. На етапі становлення і стабілізації ремісії в комплексному лікуванні залежності від алкоголю значну роль відіграє сенсибілізуюча терапія - застосування лікзасобів, що викликають підвищену чутливість (сенсибілізацію) до алкоголю і його непереносимість (інтолерантність).

Прийнято вважати, що пероральний прийом препаратів, які мають сенсибілізуючу дію до алкоголю, утруднює контроль за лікуванням, хоча дає можливість припинити його, коли завгодно [36, 38]. При застосуванні цих препаратів вживання алкоголю стає фізично неможливим через виникнення вкрай неприємних, загрозливих життю станів, тобто утворюється в організмі так званий "клінічний захист", що протидіє дальшому вживанню алкоголю. Жах перед можливими важкими наслідками вживання алкоголю дозволяє попереджувати виникнення "зривів" і рецидивів хвороби, утримувати пацієнтів у стані ремісії [32, 33].

Найбільш відомим, що завоював популярність серед сенсибілізуючих препаратів при лікування алкоголізму, є дисульфірам (тетурам, антобус, радотер, еспераль). Дисульфірам для медичних цілей був синтезований в 1946 році Дж. Хальдом і, починаючи з середини минулого століття препарат стали застосовувати для лікування хронічного алкоголізму [38, 39].

Механізм дії дисульфіраму обумовлений впливом на метаболізм етилового спирту в організмі, а саме - інгібуванням дії фермента альдегіддегідрогенази, тобто перериває дальший процес метаболізму етанолу на стадії утворення ацетальдегіду [23, 25]. Окрім того, дисульфірам перетворюється в організмі в диетилдіокарбамінову кислоту, яка блокує іони металів і сульфгідрильні групи інших ферментів, що приймають участь в біотрансформації етанолу [23, 25].

У випадку вживання спиртного на фоні прийому дисульфіраму підвищується рівень концентрації проміжного метаболіту етанолу - ацетальдегіду. Клінічно це проявляється виникненням цілого ряду надзвичайно неприємних відчуттів: почервонінням і відчуттям жару на обличчі і тілі, відчуттям стиснення грудей та затрудненим диханням, підвищеним шумом та пульсацією в голові, ознобом, тахікардією, порушенням ритму роботи серця, зниженням артеріального тиску аж до колаптоїдного стану, багаторазовою рвотою, судомами.

Саме ця властивість дисульфіраму - затримувати метаболізм етанолу на етапі ацетальдегіду, що викликає токсичну дію на організм, і послужила основою для широкого застосування препарату в якості лікувального засобу у хворих хронічним алкоголізмом. Слід також відмітити, що, не дивлячись на тривалий досвід застосування дисульфіраму в терапії алкоголізму, дані про його ефективність суттєво відрізняються. Існують повідомлення про досить низьку, в порівнянні з плацебо, ефективність лікування у випадку жорсткого контролю прийому препарату [31, 38] ; в інших роботах продемонстрована значно більш висока клінічна ефективність [38]. Показано ризик розвитку ускладнень, зв’язаних із вживанням дисульфіраму - гепатитів, поліневритів, антабусних психозів, можливість індивідуальної непереносимості препарату. Тим не менше, в деяких країнах, наприклад в Данії, де дисульфірам був вперше запропонований до медичного застосування, препарат дотепер успішно використовується для терапії хронічного алкоголізму [32, 33]. Інші засоби, що застосовуються для сенсибілізації до алкоголю (метронідазол, фуразолізон, фурадонін, тинідазол і ін), менш токсичні, але й ефект їх при застосуванні є менше виражений.

Наявні причини пояснюють високий інтерес спеціалістів-наркологів до нового препарату фірми LDP (Laboratoire de Developpement Pharmaceutique, Франція) - "Лідевіну", який з’явився у нас в 90-ті роки. В склад лідевіну входять: дисульфірам - 500 мг, нікотинамід (вітамін В3) - 0,3 мг, аденін (вітамін В4) - 0,5 мг. Механізм дії лідевіну обумовлений фармакологічними властивостями його компонентів: дисульфірам інгібує фермент альдегіддегідрогеназу, і у випадку вживання алкоголю в організмі накопичується ацетальдегід, що викликає токсичну дію; вітаміни групи В є основною складовою коензиму нікотинамід-аденін-динуклеотиду (НАД), який бере участь в метаболізмі алкоголю в організмі і, зокрема, прискорює утворення ацетальдегіду. Поєднання дисульфіраму з вітамінами групи В забезпечує:

1) виражені прояви алкогольно-дисульфірамової реакції при малих дозах препарату і алкоголю;

2) зменшення токсичності дисульфіраму;

3) зниження частоти і рівня появи побічних наслідків;

4) одночасну профілактику алкогольних поліневритів і гіповітамінозів. Лідевін приймається всередину, добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, депонується в жировій тканині. Максимальний терапевтичний ефект досягається через 12 годин після прийому препарату і може зберігатись протягом декількох діб після припинення лікування [13, 37].

Хворих алкоголізмом із задовільним загальним станом здоров’я лікують самим дисульфірамом, бо він настільки сильно інгібує фермент альдегіддегідрогеназу, що в результаті цього кумулюється високотоксичний метаболіт алкоголю - ацетальдегід. Стан, який він викликає, є настільки неприємний, що пропадає бажання відчути його знову. Можливо, таким чином вдається поповнити недостачу вольових зусиль.

Однак, алкоголізм - це захворювання психіки, і тому таке лікування не може повністю вирішити цю проблему і її потрібно вирішувати на психологічній основі. Іноді хворому, що лікується дисульфірамом, пропонують пробну дозу алкоголю, щоб він під контролем лікаря переніс важкий стан після цього. Однак проводити такий тест недоцільно, бо є відомі летальні випадки таких експериментів при їх проведенні. Типова реакція розвивається через 5 хв. після прийому алкоголю і супроводжується генералізованим розширенням судин, зниженням артеріального тиску, посиленою пітливістю, задухою, головними болями, болями в грудях, нудотою і блювотою. Така реакція призводить до розвитку судом і колапсу. Аналогічні симптоми викликає паральдегід при прийомі його на фоні дисульфіраму. Абсолютно зрозуміло, що не можна давати хворому дисульфірам без детального пояснення того, що прийом алкоголю через декілька хвилин може привести до дуже серйозних наслідків.

Взаємодія дисульфіраму з етанолом давно відома працівникам в гумовій промисловості. Однак з лікувальною метою його почали застосовувати після проведення спостережень двома датськими фармакологами, які використовували дисульфірам як протиглисний засіб. У доктора Холда виникло припущення про те, що дисульфірам зв’язує іони міді і може мати антигельмінтні властивості, оскільки в склад деяких ферментів оксидаційної системи кишкових паразитів входить мідь [28]. Подібні ферментні системи є і в організмі вищих тварин та в людини. В зв’язку з тим були проведені експериментальні дослідження на інфікованих кроликах. Отримані результати підтвердили це припущення, що дало основу для подальших досліджень дисульфіраму в клінічних умовах. У відповідності до діючих вимог лікарський препарат не призначають хворому до того часу, поки дослідник сам не прийме хоча би подвійну дозу препарату, яку передбачається використовувати, як терапевтичну. При цьому доктор Холд і його колега виявили, що в них виникла непереносимість до алкоголю. Порівняння цих симптомів виявило їх ідентичність. Тому не було сумнівів, що єдиною причиною цього могли бути таблетки дисульфіраму, оскільки вони були прийняті тільки двома дослідниками. Вживання цього препарату третім членом лабораторії також підтвердило отримані результати. При проведенні дальших досліджень був встановлений механізм дії дисульфіраму [18, 31].

Отже, необхідною умовою для початку лікування дисульфірамом є повна згода і співпраця пацієнта при постійному проведенні лабораторних досліджень.

Тому лікування дисульфірамом слід проводити під наглядом лікаря або членів сім’ї. Лікування починають з 800 мг/добу дисульфіраму протягом 3-х днів, опісля - по 400 мг двічі на тиждень. Альтернативний прийом - щоденно по 100-200 мг.

Вживання алкоголю на цьому фоні може викликати дисульфірамову реакцію навіть через два тижні після останнього прийому препарату. У випадках резистентності до препарату його дозу можна подвоїти. Дисульфірам можна приймати протягом 6-12 місяців. З часом ризик виникнення рецидиву вживання алкоголю зменшується. Однак, якщо після проведеного лікування рецидив повторився, курс лікування дисульфірамом можна повторити.

## 1.5 Засоби для корекції порушень при алкоголізмі, токсико - та наркоманіях

До цієї групи належать препарати, що застосовуються, головним чином, для лікування алкоголізму, а також такі, що сприяють відвиканню від тютюнопаління. Однак, надійного засобу патогенетичної фармакотерапії алкоголізму дотепер не знайдено. Фармацевтичні препарати застосовують в основному для знаття явищ абстиненції або ж для створення негативної умовно-рефлекторної реакції на алкоголь. В цьому випадку за спеціальною методикою пацієнтам призначають засоби для викликання рвоти (апоморфіну гідрохлорид, еметину гідрохлорид), а також такі, що змінюють метаболізм алкоголю в організмі (дисульфірам, метронідазол, ціанамід).

Зняття та полегшення явищ абстиненції досягається з допомогою транквілізаторів і седативних засобів, альфа-адреноблокаторів (бутироксан), налоксону. При лікуванні хворих алкоголізмом іноді ефективні нейролептики, антидепресанти, вітаміни і інші лікарські засоби, які покращують метаболічні процеси в організмі.

Відома шкода людині, що завдається їй вживанням нікотину у вигляді тютюнопаління, розглядається тепер як наркоманія. І боротися з цією згубною звичкою без застосування фармакотерапії досить важко.

Препарати, що використовуються для боротьби з нікотиновою залежністю, включають засоби замінної терапії (нікотин, анабазин, цитизин, лобелін), а також засоби заспокійливої дії - седативні, транквілізатори і інші.

## 1.6 Використання препаратів дисульфіраму в комплексному лікуванні залежності від алкоголю

При регулярному вживанні алкогольних напоїв поступово формується патологічний потяг до спиртного. Поява такого потягу до повторного вживання алкоголю - чіткий доказ того, що в людини розвивається хронічний алкоголізм.

Хворобливий потяг до алкоголю виникає, як правило, не відразу, він з’являється поступово, а головне - непомітно. При цьому важливо знати: такий потяг розвивається, як при помірному, навіть контрольованому вживанні алкоголю, так і при безконтрольному його вживанні у вигляді міцних напоїв.

Ейфорична дія алкоголю полягає в тому, що малі дози його викликають покращення настрою, самопочуття, він створює відчуття полегшення, безтурботності, розслабленості і безвідповідальності. Ось чому виникає бажання відчути такий стан ще раз, а потім - повторно. Тому спочатку розвивається привикання до алкоголю, а потім - поступова пристрасть до нього.

В кінцевому рахунку до лікаря-нарколога попадають і ті, хто починав випивати маленькими дозами навіть високоякісні "благородні" вина в домашній обстановці, чи в ресторані, так і ті, хто починав з пива, горілки і ще гірше - самогону. Так розвивається хвороблива залежність від алкоголю, без якого людина вже не може жити [30]. І саме з цією метою для лікування хворих від алкогольної залежності застосовують препарати дисульфіраму подовженої дії.

Дисульфірам - тетратіурамдисульфід (тетурам, антабус, еспераль) - протягом останніх 50 років успішно використовуються в терапії хронічного алкоголізму, як сенсибілізуючий організм засіб. Він вживається, як протиалкогольний середник, в гострому періоді і, як підтримуючий середник - в період реабілітації. Препарат може застосовуватись як перорально, так і для імплантації під шкіру чи м’язи для створення його депо [32, 33, 46].

Використання дисульфіраму для пролонгованої дії виявило його високу терапевтичну активність при незначній кількості побічних ефектів та ускладнень. Більше того, 70% хворих, яким імплантували препарат "Еспераль", навіть через 12 місяців утримувались від вживання алкоголю.

Однак, в останнє десятиліття використання дисульфіраму зменшилось, позаяк з’явилися публікації про виникнення ускладнень у вигляді гепато-, кардіо- та нейротоксикозів. З нашого погляду, це зв’язано із застосуванням великих доз дисульфіраму. Про таку дію його малих доз повідомлень в літературі не знайдено.

В 1984 році лікарем-наркологом Собетовим Б.Г. було розроблено ін’єкційну форму дисульфіраму у вигляді 25% розчину під назвою "Тетлонг-250". Препарат проявляє довготривалу дію і захищений патентами України та Росії; з успіхом зарекомендував себе в комплексному лікуванні залежності від алкоголю.

Метою дослідження авторів [32, 33] було вивчення можливостей використання препарату з цією метою в терапії алкогольної залежності.

Як показали клінічні спостереження [32, 33, 46], виникнення дисульфірам-алкогольних реакцій при порушенні режиму тверезості хворими протягом часу від 1 тижня до 3-х місяців, свідчать про його довготривалу активність.

В процесі вивчення препарату була виявлена його додаткова дія - стимулюючий, транквілізуючий та антидепресивний вплив.

І хоча за даними авторів препарату [32, 33], як після дом’язевого його введення хворим, так і перші три доби характеризувалися майже в усіх обстеженнях неприємними суб’єктивними відчуттями: біль в місці ін’єкції, гіпергідроз, астенія, порушення сну, погіршення апетиту, головний біль. Опісля, на 4-5-ту добу ці суб’єктивні реакції зникали без додаткового лікування.

Ефективність препарату при лікуванні хронічних алкоголіків становила в установах МОЗ 69% і в установах МВС - 94%.

Після проведених клінічних досліджень Фармакологічний Комітет МОЗ України видав 30 березня 1995 року дозвіл на терапевтичне застосування препарату "Тетлонг-250" для лікування хронічного алкоголізму [32, 47].

## 1.7 Історія становлення препарату "Тетлонг-250"

Дисульфірам вперше був синтезований в 1881 році Гродським.

Опісля синтез цього препарату під назвою "Антабус" здійснили вчені Дж. Халд, Е. Якобсен та Мартенсен-Ларсен у 1945 році в Данії, а в 1954 році французький вчений К. Марі дещо вдосконалив цей метод і відтоді до 2000 року дисульфірам під назвою "Еспераль" у вигляді таблеток регулярно імпортувався в колишній СРСР та країни СНД.

Незалежно до цього в 1972 році, вперше в СРСР, лікарем-наркологом Собетовим Борисом Георгієвичем було розроблено унікальну методику імплантації дисульфіраму під назвою "Еспераль-імплант" і серію хірургічного інструментарію для цієї мети. За впровадження їх в медичну практику він був нагороджений срібною медаллю ВДНГ СРСР і багатьма дипломами.

Протягом 35-ти років Собетов Б.Г. займається розробкою нових антиалкогольних, антинаркотичних і антинікотинових засобів, які захищені патентами багатьох країн, а їх автор затверджений керівником національної програми України по створенню нових лікарських препаратів у наркології.

Собетов Б.Г. є представником України в Міжнародному Комітеті по алкогольній і наркотичній залежності.

В 1984 році ним створена ін’єкційна форма дисульфіраму з новими фармакологічними властивостями, яка значно розширила межі застосування препарату в терапії алкоголізму і наркоманії під назвою "Тетлонг-250".

В 1985 році цей препарат був представлений Урядовій Комісії ЦК КПРС, очолюваній Бабаяном Е.А., яка пообіцяла допомогти у впровадженні "Тетлонгу-250" в арсенал лікарських засобів для наркології, але, на жаль, як пізніше виявилось, це були тільки пусті слова!

1992 рік - пріоритетна дата, коли вперше в світі колектив дослідників, очолюваний Собетовим Б.Г., вперше виявив і зареєстрував нові неспецифічні антинаркотичні властивості цього препарату, а саме: здатність знижувати психологічний потяг до наркотиків і повністю знімати спогади про наркотичну ейфорію, про що пізніше неодноразово повторялось на міжнародних конгресах в: Празі (1994 р), Ліверпулі (1995 р), Амстердамі (1996 р), Стокгольмі (1997 р), Каїрі (1997 р), Мальті (1998 р), Відні (1999 р), Бахрейні (2000 р), Києві (2000 р), Харкові (2002 р).

Виявлені неспецифічні властивості препарату викликали і далі викликають нездорові роздратування у більшості ведучих наркологів та психіатрів колишнього Радянського Союзу: "Такого быть не может - это бред, фантазии автора" - ось що можна було почути від корифеїв в наркології і психіатрії.

"Бред" - так віднеслось керівництво Всесоюзного наркологічного центру СРСР до препарату "Тетлонг-250" у 80-ті роки. Так відноситься до нього і тепер значна частина наркологів колишнього Радянського Союзу.

"Он не нужен отечественной наркологии, так как является высокотоксичным лекарственным средством - поэтому нет никакой необходимости проводить научные исследования по данному препарату. "Лимонтар", "глицин" и "биотредин", разработанные нами, решат эту проблему" - так писала проф. Комісарова І.А. в 1993 році в газеті "Комсомольская правда".

"Дисульфирам" - всем известный и хорошо изученный препарат, от которого отказался в настоящее время Запад, и чем может отличаться Ваш "Тетлонг-250" от нашего тетурама". "Запад и Церковь нам помогут в борьбе с наркоманией и алкоголизмом" - так говорили наркологи колишнього СРСР на Всесоюзній конференції у Волгограді в кінці 80-х років.

"Алкомпрозат" і "налтрексон" - повинні були стати високоефективними і альтернативними препаратами в терапії алкоголізму і наркоманії. На це розраховували наркологи всього світу у 80-90-ті роки минулого сторіччя. Але ефективність цих препаратів не виявилася досить високою, а висока вартість їх на фармацевтичному ринку різко обмежила коло пацієнтів, які могли придбати їх на курс лікування.

"Фантазии нездорового мозга" - так відповідали "видатні вчені" Фармакологічного комітету МОЗ СРСР і Російської Федерації.

"Препараты группы дисульфирама не могут не оказывать одновременно и поэтапно пролонгированное стимулирующее, анксиолитическое и самое главное свойство - уменьшать, а в большинстве наблюдений подавлять и блокировать память на основные симптомы наркотического опьянения и улучшать психофизическое состояние пациента, страдающего зависимостями от психоактивных веществ. Это противоречит современным знаниям и теориям о дисульфираме".

"Фантазии" - так стверджували і стверджують на сьогодні психофармакологи, наркологи і психіатри колишнього СРСР, які краєм вуха чули про "багатофакторну" дію препарату "Тетлонг-250", створеного у Львівському медичному інституті на кафедрі психіатрії в 1984 році.

"За Вашим препаратом большое будущее, - так сказав академік Ю.М. Островський - директор інституту біохімії алкоголізму в м. Гродно при зустрічі з автором влітку 1987 року, - Вы должны пройти долгий путь исследования, прежде чем вас признают. У нас в Гродно, в институте в настоящее время ведутся научные исследования сенсибилизирующих к алкоголю препаратов. Вы очень удачно решили идею создания инъекционного пролонга дисульфирама. За ним будущее". Ці напутні слова покійного академіка Юрія Михайловича Островського і його учнів, які проводили дослідження запропонованого Собетовим Б.Г. препарату "Тетлонг-250" допомогли автору у впровадженні його в наркологічну практику. І на це було витрачено 15 довгих літ...

Однак, препарат вже створений і з 1997 року впроваджений у наркологічну практику та у виробництво на Україні за № Р/97/374/15 від 26.12.1997 року.

Проведені клінічні дослідження в інституті неврології, психіатрії і наркології АМН України за програмою Фармакологічного Комітету МОЗ України зареєстрували становлення терапевтичних ремісій у хворих алкоголізмом не менше, ніж у 78% випадків.

За досягнуті успіхи в розвитку наркології на Україні Собетов Б.Г. в 1994 році обраний академіком і президентом Української асоціації з проблем наркоманії та алкоголізму, а в 1999 році нагороджений Ювілейною медаллю "В пам'ять о народном враче СССР А.Р. Довженко".

В останнє десятиріччя в усьому світі знову з’явився інтерес до препаратів групи дисульфіраму. І тільки через 10 років поспіль в США Єльським університетом були опубліковані роботи про можливість застосування дисульфіраму в терапії багатьох видів залежностей [14, 35].

Журнал "Jama" повідомив про те, що один із метаболітів дисульфіраму виявляє стимулюючу дію на імунну систему в людей, інфікованих ВІЛ з різними формами СНІДу, а також покращує загальний стан пацієнтів і дані імунологічних тестів [67].

А в серпні 2001 року на телеканалі "Інтер" українського телебачення був показаний сюжет про лікування наркоманії препаратом "Тетлонг-250" [16, 32].

Спеціалісти стверджують, що в світовій практиці аналогій цьому засобу не існує. Ось що говорить сам Борис Собетов, академік, автор препарату: "…Зараз виникає запитання, а що ж робити з психологічною залежністю, оскільки це найстрашніша проблема, яка найбільше турбує пацієнтів протягом найдовшого часу. Коли ми говоримо про зняття психологічної залежності, ми повинні сказати, що після усунення гострих явищ виникає так званий постабстинентний синдром, який включає в себе ряд ознак, що вказують на те, як хворому ще погано. Це - безсоння, відсутність апетиту, поганий настрій, це - аффективні розлади, що призводять до конфліктів, а останні до того, що хворий зривається і знову повертається до вживання наркотиків. Наш препарат, який ми створили, в 1985 році пройшов апробацію як антиалкогольний препарат. Ми вперше в світі виявили унікальні властивості "Тетлонгу-250", а саме: зменшувати, а часто і блокувати пам’ять про наркотики. В 1992 році один наркоман дуже наполегливо попросив ввести йому цей препарат. Ми його запитали: "А чому ви просите використати цей препарат при наркоманії?" Він просто відповів: "Борис Георгиевич, если он помогает алкоголикам снять желания, мысли, то почему он не может помочь нам?" З цього моменту були виявлені нові властивості "Тетлонгу-250" - зменшення постабстинентного синдрому і психологічної залежності в наркоманії…"

Коментарі Бориса Семеновича Зіменковського - ректора Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького: "…Мене здивувало те, що коли вперше до мене звернулись понад 10 років тому, "Тетлонг" запропонував доцент кафедри психіатрії. Лікар за освітою, не фармхімік, не хімік, причому приніс таку цікаву ідею, таке "ноу-хау". Несподівано, хоч ці властивості і кидались в очі, але саме він це замітив…"

Коментарі Олександра Фільца, завідувача кафедри психіатрії і психотерапії ЛДМУ ім. Данила Галицького: "…Цей препарат на мій погляд, і, виходячи з мого практичного досвіду, є дуже цікавим збалансованим препаратом, який дає можливість фармакологічно знизити рівень психологічної залежності, механізм якої не цілком відомий, хоча гіпотези у нас є…" При застосуванні препарату ми вже через 10-15 хвилин спостерігаємо, що хворі самі починають говорити про зміну стану і бачимо, що в них дійсно змінюється вираз обличчя, в них з’являються позитивні емоції, і що саме головне, що вони говорять одне і те ж: "мені стало краще, я відчуваю, що зник потяг, я відчуваю, що в мене покращився настрій і зник "кисляк". "Я сразу почувствовал частичное ободрение. Потом я выспался нормально, полностью. Был нормальный сон, которого мне так не хватало". "Это лекарство… Я сейчас живу, одним словом - живу. Полноценной жизнью и мысли о наркотиках меня больше не беспокоят. Они просто-напросто не приходят в голову". "Все изменилось. По-моему, я заново родился, я заулыбался, мне снова захотелось жить".

…Завдяки цьому унікальному препарату - ці люди змогли розпрощатися з наркотиками. Це дає багатьом надії, хто до того став рабом найважчої, і, як ми бачимо, цілком виліковної хвороби [3].

## 1.8 Фізичні та хімічні властивості „Тетлонгу-250”

„Тетлонг-250” - це є „Розчин тетураму 25% для ін‘єкцій".

Латинська і фармакопейна назва препарату: “Solutio Teturami 25% pro injеctionibus" (“Tetlong-250”)

Його склад:

Тетураму (ФС 42-1294-70) - 250,0 г

Димексиду (ФС 42-1166-81) - до 1 л

Хімічна формула:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| С2Н5 |  | N-C |  | S |  | Me |  | S |  | C-N |  | С2Н5 |
| С2Н5 |  |  | S |  |  | S |  |  | С2Н5 |

Брутто-форму: С11Н20N2S4

Хімічна назва: [біс- (діетилтіокарбамініл) - дисульфід].

Тетурам (далі в тексті - дисульфірам) в хімічному відношенні є тетраетилтіурамдисульфідом.

Цю сполуку можна розглядати як похідне дитіокарбамінової кислоти H2NCSSH.

Одержання: дисульфірам добувають конденсацією діетиламіну з сірковуглецем:

2 (C2H5) 2NH+CS2→ (C2H5) 2NCSS- (C2H5) 2N+H2

Добуту діетиламінову сіль N, N - діетилдитіокарбамінової кислоти очищають сублімацією і далі оксидують йодом:

2 [ (C2H5) 2NCSS- (C2H5) 2N+H2] +2I2→ (C2H5) 2NCSSSSCN (C2H5) 2+2 [ (C2H5) 2N · HI]

Оксидацію можна також проводити при електролізі (на аноді).

Властивості: білий кристалічний порошок, нерозчинний у воді, лугах та HCl. Легко розчиняється в теплому спирті, хлороформі, ефірі. Топиться при температурі +70-710С.

„Тетлонг-250” - рідина світложовтого кольоу з слабким специфічним запахом; виготовляється окремими партіями Львівським фармоб‘єднанням „Галичфарм” у вигляді ампул по 1 мл.

Розчин тетураму 25% для ін‘єкцій призначений для внутрішньом‘язевого введення як депонована лікарська форма при лікуванні алкоголізму і наркоманій замість імплантаційних таблеток „Еспераль", „Радотер” і ін.

Основною діючою речовиною „Тетлонг-250” є тетурам (дисульфірам, антабус, аверсан, алкофобін, контрапост, протенал, еспенал і ін) [6, 49].

При сплавлянні дисульфіраму з КОН виділяється діетиламін із сильним запахом, що нагадує аміак. Якщо цей сплав розчинити у воді і додати кілька крапель розчину ацетату свинцю, випадає чорний осад ацетату свинцю РbS.

До 0,2 мл „Тетлонгу-250" додають 1 мл 10% розчину Na2SO3, 2 мл 10% розчину NH4OH і кілька крапель розчину CuSO4 → випадає об‘ємний коричневий осад мідної солі діетилдитіокарбамінатної кислоти (реакція на дисульфірам).

До 0,2 мл препарату в фарфоровій чашці додають по краплях бромну воду до стійкого жовтого забарвлення, підкислюють 3-ма краплями розведеної HCl і нагрівають на водному огрівнику до знебарвлення. Охолоджують і фільтрують. До фільтрату додають 5 крапель розчину BaCl2. Випадає білий осад (реакція на дисульфірам). Димексид такої реакції не дає.

До 0,2 мл препарату (в сухій пробірці) додають 0,5 мл ацетангідриду, і 1 мл 0,2 мл суміші льодової ацетатної кислоти з ацетилхлоридом (1:

1). Після охолодження розчину до кімнатної температури додають 0,5 мл розчину NaNO2, - виникає яскраве малиново-червоне забарвлення (реакція на димексид).

## 1.9 "Тетлонг-250" - новий фармацевтичний препарат для лікування наркоманії і алкоголізму

**"**Тетлонг-250" - новий протиалкогольний і протинаркотичний ін’єкційний препарат пролонгованоі дії, що не має аналогів в світовій лікарській практиці, являє собою 25% розчин дисульфіраму в 100% димексиді []. Випускається обмеженими партіями Львівським фармоб’єднанням "Галичфарм" у вигляді ампул по 1 мл №10, в яких міститься по 0,25 г/мл дисульфіраму.

Розчинна форма, при дом’язевому введенні, попадаючи в водне середовище м’язу, випадає у вигляді мільйонів ультрамікрокристалів величиною від 5 до 200 мікрон і цим забезпечує депо з багатомісячною пролонгованою дією препарату. В протилежність відомому прототипу "Абрефід", що являє собою 7% розчин дисульфіраму в кісточковій олії і не дозволяє створити депо препарату в організмі хворого, "Тетлонг-250" не має жодного з його недоліків.

Відомий і запатентований видозмінений лікарський засіб пролонгованої [] і посиленої дії являє 12,5% розчин дисульфіраму в 100% паральдегіді. Поєднання одночасної дії обох препаратів - дисульфіраму і паральдегіду забезпечує також стійкий додатковий снотворний і протисудомний ефект.

Обидва препарати зареєстровані в Україні: в 1997 році - "Тетлонг-250", як протиалкогольний препарат, та в 2004 році, як протинаркотичний і протиалкогольний препарат.

Створені лікарські засоби успішно використовуються для лікування алкоголізму в усіх формах і стадіях захворювання, особливо в поєднанні його з наркоманією.

Фармакологічна дія обох препаратів забезпечується наявністю в них дисульфіраму - ефективного засобу, що впливає на метаболізм алкоголю в організмі, перериваючи його на стадії утворення та накопичення ацетальдегіду, який при порушенні хворих режиму тверезості викликає важкі сомато-вегетативні розлади, що можуть призвести до калапсу. Депонована лікарська форма обох препаратів виявляє особливо високу ефективність при лікуванні хворих наркоманією в поєднанні з алкоголізмом, виявляючи навіть імуностимулюючу дію в осіб, інфікованих ВІЛ.

## 1.10 Недоліки застосування традиційних лікарських форм дисульфіраму - еспераль-імплант, тетурам, антабус

Недоліки застосування традиційних лікарських форм дисульфіраму - еспераль-імплант, тетурам, антабус:

еспераль-імплант необхідно вводити хірургічним шляхом багаторазово (1 раз на 6-8 місяців) [39] ;

часто спостерігаються алергічні реакції, реакції відторгнення імплантованого препарату;

період тимчасової непрацездатності після операції - 7-10 днів;

хворі у 100% випадків відмовляються від повторних імплантацій "еспералю";

імплантований "еспераль" незначно впливає на патологічний потяг до алкоголю і наркотиків;

при оральному прийомі дисульфіраму у вигляді таблеток тривале його застосування є неможливе;

пацієнти в період ремісії відмовляються від тривалого застосування таблеток тетураму;

випльовують таблетки або ховають їх за щоку;

викликають штучну рвоту з метою видалення препарату з шлунку;

довготривале вживання дисульфіраму в дозі більше 200 мг на добу викликає гепато - і нейротоксичну дію.

## 1.11 Переваги ін’єкційних пролонгів дисульфіраму

**Переваги ін’єкційних пролонгів дисульфіраму:**

використовуючи сучасні біотехнології і "ноу-хау" вдалось створити пролонгований висококонцентрований 25% ін’єкційний розчин дисульфіраму політропної дії, що дозволяє створити оптимальні умови для його розсмоктування із депо м’язевих тканин організму;

ін’єкційний пролонг дисульфіраму знижує рівень патологічного потягу до психоактивних речовин (алкоголю, наркотиків);

застосування пролонгів дисульфіраму блокує спогади про ейфорію від наркотиків;

початок терапевтичної дії пролонгів в більшості спостережень у наркоманів починає діяти вже через 15-20 хвилин після однієї дом’язевої ін’єкції 1 мл препарату;

необхідна терапевтична концентрація препарату від однієї ін’єкції пролонгів триває від 20-ти до 30-ти діб;

виявляє пряму імуностимулюючу дію у ВІЛ-інфікованих, покращуючи загальний стан пацієнтів і результати імунологічних тестів;

відпадає необхідність частих повторних хірургічних втручань для імплантантів еспералю;

доза препарату, необхідна для лікування і реабілітації, становить 250 мг ульрадисперсного дисульфіраму в місяць, що в десятки разів менше, ніж при його пероральному вживанні;

відпадає необхідність додатково приймати снотворні, психотропні препарати, антидепресанти, транквілізатори;

формує стійку терапевтичну ремісію;

викликає досить сильний аналгізуючий ефект - зменшує болі в усьому тілі;

покращує якість життя пацієнтів, що лікуються від наркоманії і алкоголізму;

дозволяє успішно поєднувати його з терапією наркоблокаторами і більшістю інших тривалих реабілітаційних програм;

не порушується працездатність пацієнта;

широко застосовується для лікування героїнової (опійної) наркоманії у пацієнтів;

може використовуватись в амбулаторних, стаціонарних умовах, в пенітенціарних установах для примусового лікування;

пролонг не викликає побічних ефектів та ускладнень, характерних при передозуванні дисульфіраму;

препарат малотоксичний і має незначні протипоказання для застосування;

препарат не викликає звикання;

частота дом’язевих ін’єкцій пролонгу - до 10-ти ін’єкцій в рік;

препарат дозволяє досягнути стійкої терапевтичної ремісії у хворих наркоманією та алкоголізмом;

орієнтовна ціна повноцінного курсу лікування пацієнта пролонгом ≈ 150 умовних одиниць.

## Розділ 2. Експериментальна частина

## 2.1 Дослідження реакцій комплексоутворення дисульфіраму: наукове обґрунтування і розробка методу

Оскільки дисульфірам є основною діючою речовиною ін’єкційної форми "Тетлонгу-250", то в зв’язку з важливістю застосування цього препарату і дальшим дослідженням його дії на організм в експерименті і в клініці велике значення має визначення цього препарату в біологічних рідинах і тканинах організму та в трупному матеріалі.

Відомі хімічні методи якісного і кількісного визначення дисульфіраму є нечутливі, тому придатні лише для дослідження його в лікарській формі і аж ніяк не відповідають вимогам токсикологічного аналізу.

Метою даного дослідження є завдання розробити чутливий, достатньо точний і простий метод ідентифікації та кількісного визначення дисульфіраму в біологічних середовищах і тканинах організму. Тому для досягнення поставленої мети нами було вирішено дослідити можливість і умови утворення комплексних сполук цього препарату та його основного метаболіту - диетилдитіокарбамінової кислоти з катіонами важких металів.

Нами перевірені деякі методики [34] утворення комплексів дисульфіраму і його метаболіту з катіонами важких металів, проте в літературі [] не знайдено точних даних отримання індивідуальних речовин - комплексних сполук саме дисульфіраму. Навпаки, і це доводять наші дослідження, що процес комплексоутворення відбувається не з самим дисульфірамом, а з його метаболітом - диетилдитіокарбаміновою кислотою, яка є відновленою формою препарату:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| С2Н5 |  | N-C |  | S |  | Me |  | S |  | C-N |  | С2Н5 |
| С2Н5 |  |  | S |  |  | S |  |  | С2Н5 |

І дійсно наші припущення повністю підтвердились після серії проведених експериментів на предмет утворення комплексних сполук, як з самим дисульфірамом, так і методами зустрічного синтезу цих сполук з послідуючим порівнянням їх властивостей.

Дослідження показали можливість утворення комплексних сполук з катіонами важких металів саме з відновленою формою дисульфіраму - диетилдитіокарбаміновою кислотою, на дві молекули якої і ділиться досліджуваний препарат внаслідок розриву зв’язку -S-S-:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| С2Н5 |  | N-C-S-S-C-N |  | С2Н5 |  | 2H+ |  | 2 | С2Н5 | N-C-SH |
| С2Н5 |  |  | С2Н5 |  |  | С2Н5 |
|  |  | S S |  |  |  |  |  |  |  | S |

Комплексні сполуки з катіонами важких металів, отримані нами безпосередньо при взаємодії водно-спиртових розчинів солей важких металів з дисульфірамом та окремо добутих шляхом зустрічного синтезу, а саме - взаємодією солей цих металів з диетилдитіокарбамінатом натрію, за даними їх фізичних властивостей та елементного аналізу свідчать про їх абсолютну ідентичність [65, 66]. Паралельно з цим, за даними хроматографії в тонкому шарі сорбенту виявлено і доведено, що дисульфірам, як індивідуальна речовина, з солями важких металів не взаємодіє. З цими солями в розчинах взаємодіє диетилдитіокарбамінова кислота, на дві молекули якої і розпадається дисульфірам в кислотному середовищі (див. реакцію вище!) [67].

Таким чином, цей факт дозволяє стверджувати, що, як в живому організмі, так і в біологічних середовищах його (кров, сеча) дисульфірам визначається цим методом лише за реакцією його основного метаболіту - диетилдитіокарбамінату, що підтверджується спектрофотометричними дослідженнями та припущеннями інших авторів [51, 53, 60].

Однак, дотепер остаточно ще і не з’ясовано, на якій стадії метаболізму в організмі дисульфірам проявляє свої цінні антиалкогольні та антинаркотичні властивості: на стадії перебування в рідинах організму у незмінному стані хімічної структури, чи на стадії розпаду до диетилдитіокарбамінату, бо, наскільки відомо, останній не має фармакологічних властивостей дисульфіраму.

Паралельно нами проводилось дослідження стабільності розчинів утворених комплексних сполук в часі. З цією метою в ряд мірних пробірок вносили по 5 мл 10мг% спиртових розчинів диетилдитіокарбамінату натрію і окремо - дисульфіраму. Опісля додавали в окремі пробірки по 0,2 мл 0,5% водних розчинів солей: срібла нітрату, міді хлориду, паладію хлориду, нікелю хлориду, вісмуту нітрату та кобальту хлориду і загальний об’єм пробірок доводили етанолом до 10 мл. Під час постійного збовтування через кожні 10 хв. визначали оптичну густину D розчинів на ФЕКу при відповідних світлофільтрах, у яких знаходяться максимуми вбирання утворених комплексних сполук. Розчином порівняння був етиловий спирт, до якого було додано по 0,2 мл 0,5% водних розчинів вищеназваних солей. Таким чином було експериментально визначено час від моменту утворення комплексних сполук до досягнення найвищого значення оптичної густини D і найдовшої її стабільності в часі. При цьому встановлено, що найбільшу стабільність в часі вони мають в кислому середовищі (рН = 1 - 6,5), а найбільшу оптичну густину досягають при нагріванні розчинів навіть до +50°С (у випадку утворення комплексів з Cu2+ і Ag+) та до +70°С при утворенні комплексу з Со (СlО4) 2. Однак, таке досить високе підвищення температури розчинів є недопустимим при проведенні їх оптичних досліджень. Тому для ідентифікації і кількісного визначення дисульфіраму у вигляді його метаболіту диетилдитіокарбамінату нами було вибрано і запропоновано комплекс його з Pd2+, який утворюється (досліджено нами!) в звичайних умовах з достатньою для дослідження інтенсивністю і стабільністю в часі.

Отримані комплексні сполуки і їх властивості представлені в таблиці 1.

## 2.2 Ідентифікація "Тетлонгу-250" за допомогою методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту

Метод хроматографії в тонкому шарі собренту (ХТШС) вперше був запропонований в 1938 році Н.А. Ізмайловим та М.С. Шрайбер. На пластинках, покритих тонким шаром оксиду алюмінію, вони розділили алкалоїди, виділені з лікарських рослин.

Теоретичні основи методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту описані в ряді монографій, статей і оглядів (Шталь Е., 1965; Шаршунова М., Шварц У., Михалець Ч., 1980; Пул К.Ф., Хатіб С., 1990 та ін), в яких висвітлені способи застосування методу ХТШС для розділення, ідентифікації і кількісного визначення органічних і неорганічних речовин [21, 52, 54].

Завдяки великій розділяючій здатності, високій чутливості і швидкості розділення метод ХТШС став важливим методом ідентифікації токсикологічно важливих речовин у витяжках з біологічного матеріалу та біологічних рідин (В.П. Крамаренко, 1989) [19, 20]. При дослідженні витяжок з біологічного матеріалу (кров, сеча, органи трупа) неможливо здійснити ідентифікацію речовин за допомогою хімічної реакції без попередньої очистки, бо цьому будуть заважати невідомі домішки білкової і ліпідної природи. А при ідентифікації речовин з допомогою методу ХТШС повністю виключається вплив цих домішок на результати досліджень, тому ці витяжки можна досліджувати без попередньої очистки [61, 62, 63, 64].

В зв’язку з цим ми вирішили застосувати цей метод для ідентифікації і кількісного визначення "Тетлонгу-250" за його основним діючим агентом - дисульфірамом у біологічному матеріалі (крові, сечі) у вигляді комплексу його метаболіту - диетилдитіокарбамінату з Pd2+.

Для дослідження було використано готові пластинки "Силуфол-UV-254" з готовим закріпленим шаром силікагелю в суміші з люмінісцентним індикатором. Хроматографування проводилось в камерах висотою 20 см і діаметром 10 см, які заповнювались і насичувались 1 год. парами елуента такого складу: метанол, етанол, триетаноламін (1: 1: 0,3). На умовну лінію старту пластинки, що знаходилась на відстані 2 см від її нижнього краю, наносили з допомогою капілярів по дві краплі етанольно-водних розчинів: чистого дисульфіраму, а через 1,5 см (на умовній лінії старту) окремо розчини утворених комплексних сполук дисульфіраму з металами, наведеними в таблиці 1. Пластинку підсушували на повітрі і опускали вертикально в камеру для хроматографування, слідкували, щоб фронт елуента не досяг верхнього краю пластинки менше 1 см. Опісля її виймали з камери і ще вологою розглядали в УФ-світлі. На вологій хроматограмі відразу виявлялась пляма темно-сірого кольору дисульфіраму з Rf = 0,91, а плями відповідних "його комплексів з металами" виявлялись лише на висушеній пластинці після довгого (≈ 5 хв) прямого насвітлення її УФ променями з відповідними величинами Rf, наведеними в таблиці 1.

Таким чином, з допомогою методу ХТШС нами виявлено і доведено, що безпосередньо дисульфірам не утворює сполук з катіонами металів, а лише його метаболіт - диетилдитіокарбамінат, який має інше значення Rf в порівнянні з дисульфірамом. Однак, сам диетилдитіокарбамінат на хроматографічній пластинці в УФ-світлі, на відміну від дисульфіраму, виявляється у вигляді плям з слабкою рожево-фіолетовою флуоресценцією.

## 2.3 Кількісне визначення "Тетлонгу-250" фотоколориметричним методом

## 2.3.1 Наукове обґрунтування і розробка методу

Сучасний рівень розвитку науки вимагає використання високочутливих методів аналізу, які дозволяють визначати мікрокількості досліджуваних речовин. Тому широкого застосування набули оптичні методи аналізу, які базуються на взаємодії променевої енергії з аналізуючою речовиною. До цих методів належать фотометричні методи (спектрофотометрія і фотоелектроколориметрія).

Метод спектрофотометрії базується на вибірковому вбиранні монохроматичного випромінювання у видимій, ультрафіолетовій та інфрачервоній ділянках спектру. Вибірковий характер вбирання світла залежить від природи речовини, що дозволяє проводити її якісний і кількісний аналіз.

Цей метод також використовується у фармації, зокрема у фармацевтичному та в хіміко-токсикологічному аналізах, оскільки в ньому повністю реалізується закон Бугера-Ламберта-Бера [3, 4, 5, 7, 15, 22, 40, 48, 56].

В своїх дослідженнях ми також користувались цим методом, але відтепер фотоелектроколориметри є майже в усіх дослідних лабораторіях, бо в десятки разів дешевші за спектрофотометри, а за можливостями і точністю майже не уступають останнім та мають значні переваги за простотою користування.

Тому нами розроблено надійний фотоелектроколориметричний метод кількісного визначення пролонгу "Тетлонг-250" в поєднанні з ХТШС у біологічному матеріалі. Дослідження полягає у відповідній підготовці проби біологічного матеріалу (крові, сечі або органів трупа) стосовно вимог та обробці хроматограм з метою ізоляції метаболіту від залишку димексиду, який гальмує (нами досліджено!) утворення диетилдитіокарбамінатного комплексу з паладієм.

З цією метою органи трупа подрібнюють, а кров або сечу розводять водою удвоє, і екстрагують диетилдитіокарбамінат разом із залишком дисульфіраму сумішкою хлороформу з етанолом (5:

1) 5 разів по 10 мл. Витяжки з окремого біоматеріалу об’єднують, промивають таким самим об’ємом води і центрифугують. Нижній шар відділяють і випаровують на водному огрівнику досуха; залишок при слабкому нагріванні розчиняють в 3-4 мл етанолу, концентрують і кількісно переносять на старт хроматографічної пластинки [51, 52].

При відпрацюванні методики нами виявлено інгібуючу дію на оптичну густину утвореного комплексу слідів димексиду в досліджуваній пробі.

Для попередження цього явища пластинки після хроматографування підсушують спочатку на повітрі, а потім у вакуумному ексикаторі не менше 6 год. і таким чином позбуваються всіх слідів димексиду. Опісля плями з диетилдитіокарбамінатом знімають, екстрагують нагарячо етанолом (3 рази по 1,5 мл), фільтрують, доводять етанолом об’єм до 4,9 мл і додають 0,1 мл 0,5% етанолового розчину PdCl2, перідично збовтують протягом 30 хв. Через 30 хв. реакція комплексоутворення досягає найбільшої стабільності (протягом 20 хв) по оптичній густині D (перевіряють за еталонами-свідками), яку й вимірюють при світлофільтрі з λ = 315 нм з товщиною шару в 0,5 см напроти чистого етанолу (5 мл) з реактивом (0,1 мл 0,5% етанолового розчину PdCl2, що служить розчином порівняння.

## 2.3.2 Побудова калібрувального графіка

Для визначення кількості дисульфіраму за його метаболітом попередньо будують калібрувальний графік залежності оптичної густини D від концентрації препарату С в мкг/мл. З цією метою готують стандартний 30,8 мг% -й розчин диетилдитіокарбамінату натрію у воді, який еквівалентний 20 мг% -ій концентрації дисульфіраму (коефіцієнт перерахунку 1,54), тобто такий, що відповідає вмісту 200 мкг/мл дисульфіраму.

Для цього на аналітичних терезах відважують 30,8 мг диетилдитіокарбамінату натрію, кількісно переносять у мірну колбу об’ємом 100 мл і, розчиняючи його, доводять об’єм розчину до мітки. Перемішують. З цього розчину готують серію розведених розчинів для утворення комплексної сполуки з PdCl2 в ряд мірних пробірок, відбираючи в них прокаліброваними градуйованими піпетками на 0,1 мл, 1 мл і 5 мл необхідні об’єми стандартного розчину, що відповідає певній концентрації дисульфіраму в мкг/мл: 0,025 мл (1 мкг/мл); 0,05 мл (2 мкг/мл); 0,1 мл (4 мкг/мл); 0,15 мл (6 мкг/мл); 0,25 мл (10 мкг/мл); 0,5 мл (20 мкг/мл); 0,75 мл (30 мкг/мл); 1,0 мл (40 мкг/мл); 1,25 мл (50 мкг/мл); 1,5 мл (60 мкг/мл); 1,75 мл (70 мкг/мл); 2,0 мл (80 мкг/мл); 2,25 мл (90 мкг/мл); 2,5 мл (100 мкг/мл); 2,85 мл (110 мкг/мл).

Опісля в кожну пробірку додають по 0,1 мл 0,5% водного розчину PdCl2 і доводять загальний об’єм кожної пробірки до 5,0 мл етанолом. Пробірки закривають і періодично збовтують протягом 30 хв., після чого проводять вимірювання оптичної густини цих розчинів з допомогою фотоелектроколориметра "КФК-2" в кюветі 0,5 см при світлофільтрі з λ = 315 нм навпроти розчину порівняння, що містить 0,1 мл 0,5% розчину PdCl2 в 5 мл спирту. Визначення D кожного розчину проводять тричі і беруть середнє значення, яке заносять в таблицю 2. За цими даними будують калібрувальний графік залежності оптичної густини D розчинів дисульфіраму від концентрації його в мкг/мл, представлений на рисунку 1. Дані таблиці і калібрувального графіка свідчать, що оптична густина D паладієвого комплексу диетилдитіокарбамінату підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 1 до 100 мкг дисульфіраму в 1 мл розчину.

Таблиця 2

**Залежність оптичної густини D калібрувальних розчинів диетилдитіокарбамінат. Pd2+ (в переведенні на дисульфірам) від концентрації "С" при λ = 315 нм в кюветі 0,5 см**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Дисульфірам "С" в мкг/мл | D1 | D2 | D3 | Dсер |
| 0 |  |  |  |  |
| 1 | 0,01 | 0,00 | 0,01 | 0,01 |
| 2 | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| 4 | 0,04 | 0,03 | 0,04 | 0,04 |
| 6 | 0,05 | 0,04 | 0,05 | 0,05 |
| 10 | 0,1 | 0,1 | 0,11 | 0,1 |
| 20 | 0,21 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| 30 | 0,29 | 0,3 | 0,28 | 0,29 |
| 40 | 0,4 | 0,4 | 0,41 | 0,4 |
| 50 | 0,48 | 0,5 | 0,48 | 0,49 |
| 60 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| 70 | 0,68 | 0,69 | 0,69 | 0,69 |
| 80 | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,8 |
| 90 | 0,88 | 0,88 | 0,9 | 0,89 |
| 100 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| 110 | 1,05 | 1,05 | 1,02 | 1,04 |

## 2.4 Методика кількісного визначення „Тетлонгу-250" (дисульфіраму) в біологічних об‘єктах

Дослідження препарату ґрунтується на здатності його основного метаболіту - диетилдитіокарбамінату утворювати оптичні комплекси у водно-спиртових речовинах з Рd2+ і вимірювання їх оптичної густини в УФ-ділянці світла.

При відпрацюванні методики було перевірено також вплив слідів димексиду в пробі біологічного матеріалу (крові, сечі, органах трупа) на оптичну густину утвореного комплексу, оскільки димексид гальмує його утворення. Вимірювання оптичної густини всіх контрольних проб (без димексиду) свідчить про відсутність будь-якої суттєвої різниці в значеннях „D” (0,000-0,015) яка залежиться тільки від якості обробки хроматограм.

В результаті проведених експериментів встановлено, що вимірювання оптичної густини D водно-спиртових паладієвих комплексів диетилдитіокарбамінату необхідно проводити не раніше 30 хв. від початку реакції, тобто під час найбільшої стабільності утвореного комплексу.

## 2.4.1 Підготовка проби

а) весь об‘єм добової сечі розводять водою до подвійного об‘єму і в ділильній лійці екстрагують дисульфідам в формі його метаболіту - диетил дитіокарбамінату сумішкою хлороформу з етанолом (5:

1) 5 разів по 6 мл за методикою Farago A. чи Домара [12, 41, 61]. Витяжки об‘єднують і випаровують на водному огрівнику досуха.

б) пробу крові розводять водою до 100 мл і екстрагують діетиловим ефіром 5 разів по 6 мл методикою [60] аналогічно.

в) органи трупа подрібнюють і екстрагують 5 разів сумішкою хлороформу з етанолом (1:

1) по Стас-Отто, чи за методикою Farago А. [11, 59], періодично збовтуючи в ділильній лійці на протязі 2-х годин. Витяжки випаровують, а залишок розчиняють в 600 спирті і видаляють жир, промиваючи його ефіром. Спиртовий залишок випаровують на водному огрівному досуха.

## 2.4.2 Опис методики

Сухий залишок після підготовки проби розчиняють при слабкому нагріванні в 3-4 мл етанолу, концентрують і кількісно переносять на старт хроматографічної пластинки. Поруч з пробою на відстані 2 см. від неї на лінію старту наносять свідок чистого препарату (дисульфіраму в спирті) і підсушують пластинку на повітрі. Хроматографують на пластинках “Silufol-UV-254" фірми “Kavalir", призначених для тонкошарової хроматографії, з допомогою елюенту: метанол, етанол, триетаноламін (1: 1: 0,03). На вологих хроматограмах в УФ-світлі відмічають пляму з рожево фіолетовою флуоресценцією навпроти свідка з Rf = 0,75.

Хроматограми підсушують спочатку на повітрі, а потім у вакуумі не менше 6 год. (доведено нами експериментально) і таким чином звільняються від слідів димексиду. Опісля відмічені плями з препаратом знімають, сорбент промивають гарячим етанолом 3 рази по 1,5 мл і відразу фільтрують. До розчину додають 0,1 мл 0,5% етанолового розчину PdCl2, доводять загальний об‘єм до 5 мл етанолом в мірній пробірці і періодично збовтують протягом 35 хв. Опісля вимірюють оптичну густину „D” з допомогою ФЕКа при світлофільтрі з λ = 315±5 нм в кюветі з товщиною шару розчину в 0,5 см. навпроти чистого етанолу з реактивом (PdCl2).

По отриманій оптичній густині „D” за попередньо збудованим калібрувальним графіком залежності „D” від концентрації „Сk ” дисульфіраму (див. вище) знаходять концентрацію препарату в 0,5 мл проби. Оскільки пробу біоматеріалу екстраговано всю зразу і зконцентровано її вміст в 5 мл етанолу, то розрахунок кількості препарату розраховують за формулою:

Сх = Ск · 10,де: „Ск" - концентрація препарату в мкг/мл, найдена за калібрувальним графіком за визначеною оптичною густиною „D” з допомогою ФЕКа.

Дані результатів дослідження залежності оптичної густини „D” від концентрації „Ск" препарату свідчать про підпорядкування законові Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій 1-100 мкг/мл.

Методика може бути використана при дослідженні елімінації дисульфіраму з сечею в клінічних лабораторіях для контролю лікування препаратом „Тетлонг-250” для ін‘єкцій і дисульфірамом в таблетках, а також - в токсикологічних лабораторіях для встановлення можливих отруєнь при неконтрольованому прийомі дисульфіраму і алкоголю [29].

## 2.5 Дослідження елімінації препарату „Тетлонг-250” в білих щурів ри одноразовому внутрішньом‘язевому введенні

Експериментальне дослідження проводилось на 15 білих щурах обох статей малого тіла 180-200 г. В досліді було використано три групи тварин:

Контроль І - внутрішньом‘язеве введення димексиду (5 шт)

Контроль ІІ - інтактні тварини (5 шт)

Дослід - внутрішньом‘язове введення препарату „Тетлонг-250” (5 шт)

Піддослідній групі тварин вводили препарат „Тетлонг-250” внутрішньом‘язево із розрахунку 1/3 ЛД50, тобто 0,35мл/100 г маси, у вигляді 25% розчину дисульфіраму на 100% димексиді.

Першій контрольній групі тварин з того ж розрахунку, так само і в той же час вводили димексид. При дослідженні елімінації препарату „Тетлонг-250” з сечею тварин користувались водною нагрузкою для підвищення сечовиділення. З цією метою воду вводили per os тваринам всіх груп з допомогою зонду з розрахунку 5 мл на 100 г маси тіла. Збір сечі проводився щоденно протягом 8-ми діб, а опісля - через добу - до 92 днів.

Кількісне визначення „Тетлонг-250” проводилось за розробленою і відпрацьованою нами методикою (див. вище).

Дані результатів досліджень підлягали статистичній обробці та наведені в таблиці 3. При цьому виявлено, що за І добу виділяється з сечею тварин 51±2,57 мкг препарату і до VIII доби рівень його різко знижується майже вдвічі, тобто до 25,7±0,98 мкг; в дальнішому виділення препарату з сечею сповільнюється і в інтервалі 30-92 діб тримається на рівні 8-7 мкг.

Таблиця 3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Доба | Знайдено препарату в розрахунку на дисульфірам (в мкг) | |
| В усій добовій порції сечі в мкг (М±m при n=5) | В% від введеної дози |
| 1 | 51,0±2,57 | 0,029 |
| 2 | 34,0±3,02 | 0,019 |
| 3 | 29,8±2,72 | 0,017 |
| 4 | 27,9±1,02 | 0,016 |
| 5 | 27,0±0,94 | 0,015 |
| 6 | 26,5±1,31 | 0,015 |
| 7 | 26,1±0,58 | 0,015 |
| 8 | 25,7±0,98 | 0,014 |
| 30 | 8,4±1,68 | 0,005 |
| 92 | 7,0±1,82 | 0,004 |

Проведене експериментальне дослідження свідчить про довготривалу присутність (депо) препарату в організмі (до 90 і більше діб), що і вимагається при застосуванні його з лікувальною метою [12].

Дані досліджень орієнтують при клінічному застосуванні препарату [41].

## Загальні висновки

Досліджено реакції комплексоутворення дисульфіраму з катіонами важких металів і встановлено, що в цю реакцію вступає не сам дисульфідам, а його основний метаболіт - діетилдитіокарбамінатна кислота.

Досліджено УФ-спектри вбирання комплексних сполук - діетилдитіокарбамінатів з важкими металами і встановлено, що найбільш доцільно використовувати для кількісного визначення дисульфіраму в фармакокінетиці „Тетлонгу-250" фотоелектроколориметричним методом комплекс його метаболіту з Pd2+ при λ = 315 нм.

Експериментально доведено, що діетилдитіокарбамінатний комплекс з Pd2+ досягає максимуму утворення через 30 хв. Від початку реакції і має стабільність протягом 20 хв., що є цілком достатнім для проведення спектрофотометричних і фотоелектроколориметричних вимірювань.

Розроблено і відпрацьовано методику кількісного виначення „Тетлонгу-250" і дисульфіраму для визначення його в біологічних об‘єктах: крові, сечі для проведення контролю за лікуванням пацієнтів, експрес-діагностики гострих отруєнь з метою надання потерпілому екстреної медичної допомоги та в органах трупа для визначення хіміком-токсикологом характеру отруєння в летальних випадках.

Експериментально визначено підпорядкування запропонованого методу законові Бугера-Ламберта-Бера в межах 1-100 мкг дисульфіраму в пробі, що дозволяє визначати його в широкому діапазоні концентрацій і є значною перевагою методу.

При проведенні досліджень не використовуються агресивні і вогненебезпечні розчинники та концентровані

## Список літератури

1. Антонов-Романовский Г.В. Пьянство под запретом закона. М., Юр. лит., 1985, 64.
2. Аронов Д.М. Твой и наш враг: правда об алкоголизме. М., Физкультура и спорт, 1986, 112.
3. Бабко А.К., Пилипенко А.Т. Фотометрический анализ. М., Химия, 1974, 360.
4. Берштейн И.Я., Каминский Ю.Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. Л., Химия, 1986, 200.
5. Бранд Дж., Элингтон Г. Применение спектроскопии в органической химии. М., Мир, 1967, 280.
6. Букреев А.Н., Минакова В.В., Сотникова В.Ф. Количественное определение тетурама. Медпромышленность СССР, 1964, № 8, 32-33.
7. Булатов М.И., Калинкин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л. Химия, 1986, 432.
8. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мамбранах. М., 1972, 241-242.
9. Волынцев С.И. Медицинский и социально-гигиенический аспект алкоголизма. Методические рекомендации, Гродно, 1985.
10. Гавенко В.Л., Самардакова Г.О. Бечеріков М. Є. Наркоманія і психіатрія. К., Здоров‘я, 1993, 88-89.
11. Горбачева Н.А. Изолирование, обнаружение и определение антабуса в трупном материале.М., Аптечное дело, 1963, т.12, № 3, 39-44.
12. Демчук О.Г., Волос О.П., Нектегаев І.О., Рибалко Б.О., Савчук С.С. Дослідження елімінації з сечею препарату „Тетлонг-250” в щурів після одноразового внутрім‘язевого введенні. Зб. „Вопросы судебной медицины в экспертной практики", Донецьк, 1966, 38.
13. Дудко Т.Н. Применение лидевина для лечения больных алкоголизмом. Пособие для врачей. М., 2001.
14. Кемпинскас В.В. Лекарство и человек. М., Медицина, 1984, 198.
15. Кореман И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. М., Химия, 1975, 360.
16. Копыт Н.Я., Сидоров П.И. Профилактика алкоголизма. М., Медицина, 1986, 237.
17. Копыт Н.Я., Скворцова Е.С. Алкоголизм и подростки. М., Медицина, 1986, 237.
18. Кораблев М.В., Курбат Н.М., Евец М.А. Молекулярные основы механизма противоалкогольного действия тетурама. Журнал невропатологии и психиатрии. 1981, № 2, 128-134.
19. Крамаренко В.Ф. Химико-токсикологический анализ. К., Вища школа, 1982, 272.
20. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. К., Вища школа, 1989, 448.
21. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. К., Вища школа, 1995, 423.
22. Крамаренко В.Ф., Попова В.И. Фотометрия в фармацевтическом анализе. К., Здоров‘я, 1972, 192.
23. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. М., Медицина, 1981, 344.
24. Лисицын Ю.П., Копыт Н.Я. Алкоголизм.2-е изд., М., 1983.
25. Логинов А.С., Блок Ю.Е., Джалалов К.Д. Алкоголь и печень. М., Высшая школа, 1987.
26. Лудевич Р., Лос К. Острые отравления. М., Медицина, 1983, 560.
27. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М., Медицина, 1982, 368.
28. Малетин Ю.А., Стрижакова Н.Г., Верховлюк Т.В., Шека И.А. Кинетика и механизм окисления ионов меди (І) тиурамдисульфидом.Ж. Теоретическая экспериментальная химия. М., 1988, т.24, № 4, 450-455.
29. Малкина Т.А., Альбеткова Р.А. Способ лабораторного контроля за приемом тетурама. Казанский медицинский журнал, 1985, т.66, № 2, 142.
30. Марыныч И.Н. и др. Способ лечения алкогольной зависимости. Пат. России № 2003133677/14 от 18.11.2003 г.
31. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Медицина, 1985, т.2, 195-198.
32. Мінко О.І., Собетов Б.Г., Лінський І.В., Шалашов В.В. Використання пролонгу дисульфіраму „Тетлонг-250” у комплексному лікуванні залежності від алкоголю. Український вісник психоневрології, 2002, т.10, вип.1, 192-193.
33. Мінко О.І., Собетов Б.Г., Лінський І.В., Шалашов В.В. Використання пролонгу дисульфіраму „Тетлонг-250” у лікуванні залежності від алкоголю. Ж. Новини Харківської психіатрії, 2003.
34. Межарауж Г.П., Каула А.Я., Дзинтарниекс М.Я., Банковский Ю.А., Иевиньш А.Ф. Определение микрограммовых количеств меди тетраметилтиурам дисульфидом. Изв. АН Латв. ССР. Серия "Химия", 1966, № 4, 441-445.
35. Наэм Дж. Психология и психиатрия в США.М., Прогресс, 1984, 300.
36. Напреєнка О.К. Алкоголізм і психіатрія. К., Здоров‘я, 2001, 267, 272-273.
37. Невмывако А.Г. Опыт применения продукции "Литовит" в наркологии. Весник OLINE, 2001, № 11.
38. Нікітін Ю.І. Профілактика і лікування алкоголізму. К., Здоров‘я, 1990, 3-6, 57-61.
39. Обухов Г.Я., Матреничев В.М., Єйсекович Р.Я. Лечение больных алкоголизмом препаратом Эспераль. Сов. Медицина, 1978, № 7, 59-62.
40. Піняжко Р.М., Каленюк Т.Г. Методи УФ-спектрофотометрії у фармацевтичному аналізі. К., Здоров‘я, 1968, 88.
41. Понова В.І., Демчик О.Г., Федущак Н.К., Банат М.В., Савчук С.С. Методика кільнічного визначення дисульфіраму в сечі. Зб. „Вопросы судебной медицины и экспертной практики", Донецк, 1996, 42-43.
42. Рязанцев В.А. Как предупредить алкоголизм. К. Здоров‘я, 1984, 87.
43. Рязанцев В.В. Социально-психологические медицинские проблемы пьянства и алкоголизма. К., Здоров‘я, 1985, 118.
44. Светлов А.Я., Глушков В.А. Правові міри боротьби з п‘янством і алкоголізмом. К., Знання, 1985, 48.
45. Синицкий В.Н. Пьянство и алкоголізм. К., 1988, 68.
46. Собетова В.В., Собетов Б.Г., Фільц О.О., Алексевич Я.І., Чаес Р.С. Малі дози ін‘єкційного дисульфіраму в терапії алкогольної залежності. Зб. Наукових робіт Українського НДІ клінічної і експериментальної неврології і психіатрії. Харків, 1996, т.3, 528-530.
47. Собетов Б.Г., Зіменковський Б.С. і ін. Протиалкогольний засіб для ін‘єкцій. Пат. України № 25842.
48. Сичко А.И., Никонова А.Г. Фотометрическое титрование тетурама. Фармація, М., 1989, 38, № 1, 62-64.
49. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія. К., 1961, 236.
50. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.Н. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидодержащих компоненто крови и его диагностическое значение. Лабораторное дело, М., 1981, 4, 209-211.
51. Хирц Ж. Аналитические методы исследования метаболизма лекарственных веществ. М., Медицина, 1975, 272.
52. Шаршунова М., Шварц Б., Михалец Ч. Тонкослойная кроматография в фармации и клинической биохимии. М., Мир, 1980, 624.
53. Шваткова М.Д. Токсикологическая химия.М., Медицина, 1975, 376.
54. Шталь Э. Хроматографія в тонких слоях. М., Мир, 1965, 508.
55. Ураков И.Г. Алкоголь: личность и здоровье. М., Медицина, 1986, 79.
56. Юинг Г. Инструментальные методы химического анализа, М., Мир, 1989, 608.
57. Brien J. F. et al., Drug Met., Rev, 1983, 14, 113-126.
58. Goldmacher-Mallinckrodf m., Ammon H. Zum Nachweis des Tätraäthylthiuramdisulfides. “Arzneimittel-Forsch". 1967, 17, № 6, 756-760.
59. Farago A., Nachweis und guantitative Bestimmung des Disulfiram in biologischem Material. “Arch. Toxikol". 1967, 22, № 5, 396-399.
60. Tompsett S. L. The determination of disulfiram (antabuse R. tetraethyl thiuramdisulfide) in blood and wine. “Acta pharmacol. et toxicol". 1964, 21, №1, 20-22.
61. Faimaun M. D. et al. Disulfiram distribution and elimination on the Rat… Alcoholism, 1980, 4, 412-419.
62. Faimann M. D. et al. Elimination Kinetics of disulfiram in alcoholies after singe and lepeated doses. Clin. Pharm. The…, 1980, 32, № 2, 120-126.
63. Feimann M. D. et al. Elimination of Disulfiram and metabolites in alcoholie volunteers. Alcoholism, 1981, № 5, 148.
64. Jensen J. Ch., Feimann M. D. Elimination characheristics of disulfiram over time in five alcoholie voluntary. Alcoholism, 1982. № 139.1596-1598.
65. Lesz Katarzyna, Lipiec Tadeusz. О комплексах бис- (диэтил-тиокарбамил) - дисульфида с ионами тяжелых металлов и их применение в анализе. Исследование реакции бис- (диэтил-тиокарбамил) - дисульфида с двухлентным кобальтом. “Roczn. Chem." 1996, 40, № 7-8, 1117-1122 (польск).
66. Lesz Katarzyna, Lipiec Tadeusz. Спектрофотометрическое исследование реакции бис- (диэтил-тиокарбамил) - дисульфида с ионами меди и серебра „Chem. Analit”, 1966, 11, № 3, 523-529 (польск).
67. Pederson S. B. Analysis and preliminary pharmacokineties of disulfiram. Arch. Pharm. ch. Se. Ed. 1980, 8, 65-82.