

2. Учитывая анализ литературных данных, не обнаружено существенных различий эффективности препаратов эволокумаб и алирокумаб.

Список литературы:

1. Furtado, R.H.M., Giugliano, R.P. What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. *Cardiol Ther* 9 – 2020. – P. 59 – 73.

2. Guedeney, P., Giustino, G., Sorrentino, S., Claessen, B. E., Camaj, A., Kalkman, D.N., ... Mehran, R. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal* 0 – 2019. – P. 1 – 9.

3. Guedeney, P., Sorrentino, S., Giustino, G., Chapelle, C., Laporte, S., Claessen, B.E., ... Montalescot, G. Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* – 2020. – P. 1 – 25.

4. Wasserman, S.M., Sabatine, M.S., Koren, M.J., Giugliano, R.P., Legg, J.C., Emery, M.G., ... Gibbs, J.P. Comparison of LDL-C reduction using different evolocumab doses and intervals: biological insights and treatment implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 23 – 2018. – P. 423 – 32.

УДК 615.017

Шорикова А.И., Филиппова Е.В.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В
ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛИЗМА**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Shorikova A.I., Filippova E.V.

**THE USING VARIOUS DRUGS IN THE TRATMENT OF CHRONIC
ALCOHOLISM**

Department of pharmacology and clinical pharmacology
Ural State Medical University of the Health Ministry of Russia
Yekaterinburg, Russian Federation

Email: shorikova1705@yandex.ru

Аннотация. В статье представлен литературный обзор ряда исследований, проводимых для определения эффективности использования различных лекарственных препаратов при хроническом алкоголизме. Приводятся данные о хронофармакологическом действии данных препаратов.

Annotation. The article presents a literature review of a number of studies carried out to determine the effectiveness of the using various drugs during chronic alcoholism. The chronopharmacological action of these drugs are also given.

Ключевые слова: хронический алкоголизм, бензодиазепины, антиоксиданты, мексидол, мельдоний, феназепам, ангиолин, хронофармакология.

Key words: chronic alcoholism, benzodiazepines, antioxidants, mexidol, meldonium, phenazepam, angiolin, chronopharmacology.

Введение

Эффективность лекарственного препарата может меняться в течение 24 часов в зависимости от времени приема. Предполагается, что ритмы воздействия лекарств связаны не с ритмическими изменениями фармакокинетики лекарств, а скорее с эндогенным ритмом чувствительности к лекарствам, возникающим в результате циркадного ритма в системе внутримозговых нейротрансмиссий. Это явление чрезвычайно важно для фармакологических исследований и клинической практики и применяется к психотропным препаратам, которые являются компонентом лечения хронического алкоголизма [8]. Этанол оказывает токсическое воздействие на миокард, зависящее от дозы и продолжительности его потребления. Сложные эфиры жирных кислот, которые образуются из этанола при ферментативной реакции со свободными жирными кислотами, и ацетальдегид, с большой долей вероятности, играют ключевую роль в развитии диффузной миокардиальной гипокинезии. Регулярное злоупотребление алкоголем приводит к развитию алкогольной кардиомиопатии (АКМП), являющейся причиной 1/5 всех случаев внезапной сердечной смерти [7].

Цель исследования – изучить действие различных лекарственных препаратов, используемых в терапии хронического алкоголизма в клинических и экспериментальных исследованиях.

Материалы и методы исследования

Обзор отечественных и зарубежных литературных источников с помощью поисковых систем PubMed, Elibrary, Cyberleninka.

Результаты и их обсуждение

Чтобы противоалкогольная терапия была эффективной, современная психофармакология предлагает ряд препаратов, снижающих тягу к алкоголю, блокирующих механизмы подкрепления и устраняющих эйфорию вследствие употребления спиртных напитков. Поскольку в патогенезе алкогольной зависимости имеет значение нарушение функционирования многих нейротрансмиттерных систем, это диктует необходимость комплексного лечения. К выбору препаратов необходимо подходить индивидуально, с учётом переносимости, преимущества и этапности лечения и недопустимости полипрагмазии [4].

Бензодиазепины – это лекарственные препараты первого ряда при лечении алкогольного абстинентного синдрома [4]. Влияние времени суток на выраженность эффектов бензодиазепинов изучена достаточно хорошо. У мышей интраперитонеальное введение диазепама более токсично в течение светлого времени суток. Фармакокинетические исследования продемонстрировали, что плазменная концентрация диазепама и его метаболита, дисметилдиазепама, ниже, чем можно было бы ожидать с 23:00 до 08:00 часов и выше с 09:00. В противоположность этому, свободная фракция диазепама выше с 23:00 до 08:00 часов и снижается с 09:00. Связь с белками плазмы диазепама также подвержена суточным колебаниям. Так, показано, что уровень абсорбции некоторых бензодиазепинов, включая диазепам, клобазан и лоразепам варьирует с частотой 24 часа [3]. При приеме бензодиазепинов есть риск возникновения зависимости, потому что они имеют высокий наркотический потенциал. Поэтому их используют в лечении только первые 3-5 дней внутрь (каждые 4 часа) или внутримышечно (2-3 раза в день) [4].

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин - это ведущий бензодиазепин, используемый для купирования синдрома отмены алкоголя, а также при лечении постабстинентного синдрома. В фармакоэпидемиологическое исследование были включены 231 из 700 случайно выбранных историй болезни пациентов, которые были госпитализированы в ГБУЗ “МНПЦ Наркологии” ДЗМ с 01.01.2014 по 31.12.2016г. Почти в 99 % случаев при лечении пациентов с хроническим алкоголизмом использовали бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам) в течение в среднем $10,42 \pm 6,07$ дней. Суточная доза препарата в среднем равнялась $5,82 \pm 2,14$ мг и никогда не превышала максимально допустимую. В процессе изучения безопасности фармакотерапии по алгоритму GTT было выявлено 55 триггеров; в 19 случаях было подтверждено наличие нежелательных побочных реакций, в том числе “повышение уровня креатинина в сыворотке” (n=13), “увеличение активности АЛТ/АСТ на 20% по сравнению с исходным” (n=4) и “чрезмерная седация” (n=2). На риск развития нежелательных побочных реакций и наличие триггера не оказывали весомого влияния: доза и длительность применения феназепама, сопутствующая психофармакотерапия и индекс рациональности МАИ. Клинико-демографические факторы не оказывали существенного влияния на частоту и структуру триггеров и НПР. Чтобы выявить факторы, влияющие на риск развития НПР при использовании бензодиазепинов, нужно исследовать межиндивидуальные особенности больных [2].

В 2019 году в Уральском государственном медицинском университете был организован эксперимент на выявление характера чувствительности ЦНС при оценивании реакций агрессии лабораторных крыс к действию депримирующего (Феназепам®) и антиоксидантного (Мексиприм®) лекарственных средств, а также их комплекса, на фоне хронического алкоголизма путем хронофармакологического эксперимента. Проведенные экспериментальные исследования показали, что исследуемые психотропы, существенно влияют на

биоритмы организма животных, подвергнутых хроническому алкоголизму. Так 10-тидневный курсовой прием препарата Феназепам® способствует достоверному снижению длительности проявления агрессии у группы крыс, подвергнутых хронической алкоголизации, в сравнении с интактной группой ($p < 0,05$), помимо этого, выявлено снижение мезора ритма у группы после приема препарата на 42% ($p < 0,05$). Установлено снижение порога чувствительности к электрическому току и повышение агрессивной готовности у группы алкоголизированных крыс на фоне Феназепама® по сравнению с группой, принимавшей комбинацию Феназепам®+Мексиприм® без наличия корреляции по времени суток ($p < 0,05$). У исследуемых животных после введения Феназепама® произошло нарушение волнового суточного ритма, что проявилось в наличии лишь одного экстремума в течение исследуемого времени [6].

Одним из наиболее эффективных и широко используемых энергокорректоров, синтезированных из соли янтарной кислоты, является 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМПС, он же Мексиприм®). ЭМПС оказывает существенное антитоксическое действие при синдроме абстиненции. Он нивелирует неврологические и нейротоксические симптомы при острой алкогольной интоксикации, восстанавливает нарушение поведенческих реакций, устраняет вегетативные дисфункции, когнитивные нарушения, которые значительно выражены при длительном приеме этилового спирта. Применяется для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетососудистых расстройств, при постабстинентных расстройствах. Назначают по 0,2–0,5 г внутривенно капельно или внутримышечно 2–3 раза в день, в таблетках по 0,4 г 3 раза в день на протяжении недели [5]. При проведении исследования выявлена функция ЭМПС, заключающаяся в стабилизации нервной системы при хронической алкоголизации и приеме депримирующих средств, что подтверждается увеличением напряжения, провоцирующего агрессию. ЭМПС имеет прямое физиологическое влияние на чувствительность крыс к электрическому току, повышая порог чувствительности животного и приближая его к нормальному [6].

В 2017 году Запорожским государственным медицинским университетом было проведено исследование – имитация алкогольной кардиомиопатии у экспериментальных животных. В течение 3-х месяцев белым крысам внутрь желудка вводили 25% этанол (8 г/кг). Спустя месяц после прекращения введения были выявлены морфологические изменения сердечной паренхимы – уменьшение плотности ядер кардиомиоцитов, увеличение их площади, уменьшение концентраций ядерной и цитоплазматической РНК и низкое ядерно-цитоплазматическое отношение. В цитоплазме сердечной мышцы крыс с АКМП отмечали повышение концентрации белка ST2 (биомаркер сердечной недостаточности) почти в 3,5 раза в сравнении с интактными животными. На протяжении месяца крысам с АКМП вводили метаболитотропные

кардиопротекторы с целью лечения – Ангиолин® (0,1 г/кг), Мексидол® (0,2 г/кг) и Милдронат® (0,4 г/ кг). Эффекты препаратов значительно различались [1].

Использование Милдроната® на протяжении всего курса приводило к большему, в сравнении с группой интакта, уменьшению плотности ядер сердечных клеток и снижению ядерно-цитоплазматического отношения на фоне увеличения площади ядер, увеличению РНК в цитоплазме клеток сердца на 18%, не оказывая влияние на данный параметр в ядрах, и уменьшению концентрации биомаркера сердечной недостаточности. Эти результаты доказывают то, что Милдронат® не влиял на признаки патологической гипертрофии миокарда при АКМП. Курсовое введение Мексидола® не оказывало достоверного влияния на показатель плотности ядер кардиомиоцитов, но достоверно увеличивало ядерно-цитоплазматическое отношение на фоне увеличения площади ядер кардиомиоцитов, приводило к достоверному увеличению РНК в цитоплазме и ядрах кардиомиоцитов, снижало концентрацию ST2, что свидетельствовало о кардиопротективном эффекте препарата. Введение Ангиолина® оказывало выраженное кардиопротективное действие – приводило к достоверному, по сравнению с группой контроля, увеличению плотности ядер кардиомиоцитов, повышению концентрации РНК в ядрах и цитоплазме кардиомиоцитов, к нормализации площади кардиомиоцитов, повышению ядерно-цитоплазматического индекса миокарда и к снижению концентрации ST2. По силе кардиопротективного эффекта Ангиолин® достоверно превосходит референс-препараты Милдронат® и Мексидол®. Полученные результаты являются экспериментальным обоснованием для применения Мексидола® и, в особенности, Ангиолина® в комплексной терапии алкогольной кардиомиопатии [1].

Выводы:

1. При хроническом алкоголизме в первую очередь поражаются сердце, сердечно-сосудистая система и головной мозг.

2. Одним из основных принципов, позволяющих повысить эффективность лечения, является комплексность в использовании различных лекарственных препаратов.

3. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин является угнетающим средством, вызывающим синхронизацию показателей, что говорит об его стрессогенном эффекте. Эффект Феназепама® оказался хроноспецифическим, так как степень изменения длительности агрессивной реакции крыс в разные часы суток существенно не различалась. Этилметилгидроксипиридина сукцинат уменьшает седативное действие Феназепама®, оказывает адаптивное действие на экспериментальных животных и нивелирует угнетающее действие феназепама.

4. Ангиолин® оказывает выраженное кардиопротективное действие, по силе превосходя Мексидол® и Милдронат®.

Список литературы:

1. Беленичев И.Ф. Морфофункциональные характеристики кардиомиоцитов при моделировании алкогольной кардиомиопатии у крыс: кардиопротективные эффекты метаболических препаратов/ И.Ф.Беленичев, В.С.Стеблюк// Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. - №4. – С.56-59.
2. Иващенко Д.В. Безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в условиях реальной клинической практики/ Д.В.Иващенко, Е.В.Иванова// Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – №26.- С.70-75.
3. Молдобаева М.Т. Хронофармакологические аспекты общих анестетиков и опиоидов (обзор литературы)/ Н.Т.Молдобаева, О.В.Волкович// Здравоохранение Кыргызстана. – 2012. – С.66-68.
4. Нашкенова А.М. Актуальные вопросы активной противоалкогольной фармакотерапии/ А.М.Нашкенова, О.Малярова// ВестникКазНМУ. – 2015. - №2. – С.196-200.
5. Потупчик Т. Ноотропные препараты в комплексной терапии хронического алкоголизма/ Т.Потупчик, Т.Лопаткина, В.Лопатин// Врач. – 2018. - №11. – С.21-27.
6. Филиппова Е.В. Сравнительная оценка чувствительности ЦНС организма экспериментальных животных к воздействию некоторых психотропных препаратов на фоне хронической алкогольной интоксикации в хронофармакологическом эксперименте/ Е.В. Филиппова, Н.В. Изможерова, Л.П. Ларионов, О.В. Коломиец// International Journal of Humanities and Natural Sciences. – 2019. – том 12-1. – С. 59-62.
7. Юсупова А.О. Алкоголь и нарушения сердечного ритма/ А.О. Юсупова, А.С. Лишута// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. - №11. – С.317-325.
8. Nagayma H. Influences of Biological Rhythms on the Effects of Psychotropic Drugs// Psychosomatic Medicine. – 1999. - № 61. – С.618-629.

УДК 615.038

Штанова А.А., Сафьяник Е.А.

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА

Кафедра Фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Shtanova A.A., Safyanik E.A.

NEW DIRECTIONS IN THE THERAPY OF CYSTIC FIBROSIS

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation