

года. – Волгоград: Общество с ограниченной ответственностью "КОНВЕРТ", 2021. – С. 10-11.

6. Кротенко, Н. М. и др. Метаболические нарушения при алкогольном абстинентном синдроме и возможности их коррекции / Н. М. Кротенко [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №. 10-6. – С. 1127-1131.

7. Рослый, И. М. Биохимия и алкоголизм (II): Биохимические показатели при тяжелом алкогольном абстинентном синдроме / И. М. Рослый [и др.] // *Вопросы наркологии*. – 2004. – №. 3. – С. 69-78.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПРОТИВОАЛКОГОЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ У КРЫС

Лелевич В.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. В арсенале современной противоалкогольной терапии имеется немало препаратов, которые относятся к различным фармакологическим группам [1]. Достаточно часто в наркологической практике используются тетурам (антабус, дисульфирам), циамид (цианамид), метронидазол и фуразолидон [2]. Данные препараты обладают сенсibiliзирующим к алкоголю свойством. Все применяемые для лечения алкоголизма средства используются в различных дозах и по различным схемам, что обусловлено неодинаковой степенью выраженности их противоалкогольной активности, токсичностью, скоростью элиминации и другими фармакологическими особенностями. В литературе имеется немало указаний на клинические осложнения при фармакотерапии алкоголизма, при этом чаще других упоминается тетурам, что, очевидно, связано с большей частотой его применения [3]. В клинической практике имеют дело, как правило, с подострой или хронической токсичностью, учитывая схемы назначения препаратов. Определенный интерес поэтому представляет соотношение острой токсичности этих препаратов, которая может существенно отличаться от хронической. Такие данные позволят оптимизировать дозы изучаемых фармакологических средств с учетом широты их терапевтического действия, а также выработать определенные рекомендации при предпочтительном выборе того или иного препарата в связи с формой клинического течения заболевания, его стадий и соматическими осложнениями.

Цель: определить острую токсичность тетурама, цианамида, метронидазола и фуразолидона при однократном внутривенном введении.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на беспородных крысах-самцах массой 160-200 г. Препараты вводили однократно, внутривенно, в виде суспензии в 1% слизи крахмала. Процентное содержание препарата в суспензии определялось назначаемой дозой и для тетурама равнялось 30%, метронидазола – 30%, фуразолидона – 20%,

цианамида – 15%. Регистрировали время латентного периода, начало периода интоксикации, его длительность, характерные признаки и симптомы интоксикации, их длительность и периодичность возникновения. Токсичность рассчитывали по методу Миллера Тейтнера с использованием графического пробит-анализа [4]. Вычислялись величины LD₅₀ и ее стандартная ошибка – LD₁₆ и LD₈₄.

Результаты и обсуждение. Перед началом исследования для каждого препарата определялась начальная установочная доза с учетом имеющихся литературных данных о их токсичности. Опыты с тетурамом начинали с дозы 2,6 г/кг с дальнейшим последовательным ее увеличением. В дальнейшем дозу препарата последовательно увеличивали – 3,2; 4,0; 5,0; 7,0 г/кг. Все животные при этих дозировках оставались живы. Начиная с дозы 8,0 г/кг, отмечалась гибель животных (табл.1). В таблице 1 приводятся последовательно апробированные дозы.

Таблица 1 - Показатели острой токсичности тетурама при внутрижелудочном введении

Доза г/кг	Наблюдаемый эффект	Процент животных, у которых наблюдалась реакция	«Исправленный» процент эффекта
7	0/6	0	4,16
8	1/6	16,66	
9	2/6	33,3	
10	3/6	50	
11	4/6	66,66	
11	6/6	100	

При обработке цифровых данных острой токсичности тетурама методом пробит-анализа LD₅₀ препарата составила 9,7 г/кг, что значительно выше в сравнении с некоторыми литературными данными. Продолжительность и периодичность стадий интоксикации описаны для доз, равных или близких к LD₅₀. В первые часы после назначения тетурама животные по поведению не отличались от контрольных. Продолжительность латентного периода при назначении тетурама составляла в среднем 46 часов. В дальнейшем развивалась некоординированная походка, угнетение дыхания, парезы и параличи задних конечностей, гибель на 3-4 сутки.

Показатели острой токсичности для цианамида представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели острой токсичности (г/кг) противоалкогольных средств для крыс при внутрижелудочном введении

Препарат	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄
тетурам	8,0	9,7±0,54	11,7
цианамид	0,99	1,6±0,27	2,6
метронидазол	5,35	6,8±0,53	9,0
фуразолидон	2,1	3,0±0,28	4,3

После его введения картина отравления развивалась быстрее, длительность латентного периода составляла в среднем 40 минут. В дальнейшем у крыс появляется агрессивность, которая сменяется резкой заторможенностью, тремором конечностей и боковым положением. Продолжительность жизни погибших животных составляет 23,6±1,2 часа.

Картину отравления при введении метронидазола можно разделить на два периода – латентный и депрессии. Длительность латентного периода колеблется от 0,35 до 1 часа и в среднем равняется 0,57 часа. В дальнейшем у животных появляется вялость, урежение и ослабление дыхания, атаксия и парез задних конечностей. Гибель животных наблюдается при нарастающем ослаблении дыхания, продолжительность жизни погибших крыс составляет 18,6±2,4 часа. При однократном внутрижелудочном назначении метронидазола LD₅₀ равняется 6,85 г/кг.

Симптомы отравления при назначении фуразолидона развиваются медленно. В начале крысы подвижны, преобладают симптомы повышенной раздражительности и болевой чувствительности. Длительность этого периода 2,6±1,3 часа. В дальнейшем развиваются симптомы угнетения нервной системы, анорексия, снижение реакции на внешние раздражители, гибель наступает на 2-3 сутки при первичной остановке дыхания. LD₅₀ для фуразолидона составила 3,0 г/кг (табл. 2.).

Заключение. Таким образом, острая токсичность по LD₅₀ в ряду изученных препаратов снижается в следующей последовательности: цианамид>фуразолидон>метронидазол>тетурам. Неожиданным, на что следует обратить внимание, – является наименьшая токсичность тетурама. Многочисленные клинические данные о высокой токсичности и побочных эффектах этого препарата [1,2,3] с учетом полученных нами результатов предположительно можно объяснить его замедленной биотрансформацией в организме и элиминацией. На это указывает длительный латентный период интоксикации тетурамом и наибольшая продолжительность жизни погибших крыс в сравнении с тремя другими препаратами. На основании определения параметров острой токсичности тетурама, цианамида, метронидазола и фуразолидона можно заключить о приоритете выбора тетурама и метронидазола для использования их в наркологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сиволап Ю.П. Лечение алкогольной зависимости: рациональные и спорные подходы / Ю.П. Сиволап // Журн. невроп. и псих. им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – С. 53-56.
2. Иванец Н.Н. Наркология: национальное руководство / Н.Н. Иванец, И.П. Анохина, М.А. Винникова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
3. Альтшулер В.Б. Алкоголизм / В.Б. Альтшулер. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.А. Беленький. – Ленинград, 1963. – 152 с.

ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛИЗМА, НА УРОВЕНЬ ЭТАНОЛА И АЦЕТАЛЬДЕГИДА В КРОВИ

Лелевич В.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Методы лечения алкоголизма в общих чертах были сформулированы в середине 19 века и в дальнейшем претерпели значительную эволюцию. К настоящему времени сформировалось мнение, что эффективность противоалкогольного лечения определяется логическим единством трех основных направлений – медикаментозного, психотерапевтического и реабилитационного [1]. В современной наркологической практике используется большое количество фармакологических средств, подавляющих патологическое влечение к алкоголю у пациентов [2]. Они относятся к различным лекарственным группам и обладают индивидуальными механизмами действия, что порождает непростую проблему их выбора в конкретном клиническом случае. Достаточно давно психиатры и наркологи используют препараты, которые формируют у больных алкоголизмом отрицательную условно-рефлекторную реакцию на вкус и запах алкоголя (аверсивная терапия). Средства, используемые в аверсивной терапии алкоголизма, изменяют параметры фармакокинетики этанола. Они блокируют биотрансформацию этанола на уровне альдегиддегидрогеназы (АлДГ), приводя к повышению уровня ацетальдегида, с чем в большей степени связывают их терапевтическую активность [3]. Это считается доказанным для тетурама, метронидазола, цианамида и, в определенной степени, для фуразолидона.

Сведения о влиянии психотропных препаратов, используемых в наркологической практике, на биотрансформацию этанола являются малочисленными и фрагментарными. Такие данные могут иметь практическое значение, поскольку использование препаратов в амбулаторных условиях не исключает эпизодический прием алкоголя больными. Хорошо известно, что функциональное состояние систем биотрансформации этанола зависит от потребления алкоголя. При хроническом поступлении этанола в организм