

7. Чернобровкина, Т. В. Феноменология наркоманического меостаза: от энзимодиагностики к энзимотерапии / Т. В. Чернобровкина // Наркология. – 2004. – № 3. – С. 59-68.

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Лелевич В.В.

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

Актуальность. Клиника хронического алкоголизма характеризуется многочисленными неврологическими и психическими расстройствами, морфологическими изменениями в нервной системе [1]. К ним относятся алкогольный абстинентный синдром, алкогольная эпилепсия, алкогольный делирий, алкогольные аффективные нарушения, алкогольные энцефалопатии нескольких клинических форм, нарушения мозгового кровообращения, алкогольные изменения периферической нервной системы [2]. Это предопределяет достаточно широкое применение нейротропных препаратов в наркологической практике. Так, например, современная преобладающая тенденция в лечении алкогольного абстинентного синдрома – массивное нейролептическое, а не нутриционное и собственно детоксицирующее лечение [3]. Представилось интересным изучить в сравнительном плане острую токсичность и специфические симптомы отравления различных представителей нейротропных препаратов, применяемых в наркологии. Для исследования были взяты хлорпротиксен из группы нейролептических средств, элениум из группы транквилизаторов, психотропный препарат карбонат лития и апоморфин из группы рвотных препаратов. Все они относятся к лекарственным средствам, действующим преимущественно на ЦНС, и достаточно часто используются для лечения пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. Полученные результаты позволят соотнести в сравнительном плане фармакокинетические, фармакодинамические и токсикологические компоненты действия каждого из них. Это может служить одним из обоснований к их дифференцированному назначению в клинике с учетом психоневрологических нарушений при алкоголизме.

Цель: определить острую токсичность хлорпротиксена, элениума, апоморфина и карбоната лития при однократном внутривенном введении.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на беспородных крысах-самцах массой 160-180 г. Препараты вводили однократно, внутривенно, в виде суспензии в 1% слизи крахмала. Процентное содержание препарата в суспензии определялось назначаемой дозой, и для апоморфина равнялось 20%, лития карбоната – 10%, элениума – 5%, хлорпротиксена – 1%. Регистрировали длительность латентного периода,

начало периода интоксикации и его длительность. Токсичность рассчитывали по методу Миллера и Тейтнера с использованием графического пробит-анализа [4]. Вычислялись величины LD_{50} и ее стандартная ошибка LD_{16} и LD_{84} .

Результаты и обсуждение. На основании анализа имеющихся литературных данных для каждого препарата была определена начальная установочная доза. Каждая доза исследовалась в группе из 6 крыс. Продолжительность и периодичность стадий интоксикации будет приводиться для доз равных или близких к LD_{50} . В таблице 1 представлены параметры острой токсичности карбоната лития. Было апробировано пять доз этого препарата. В первый час после назначения крысы ведут себя спокойно. Длительность латентного периода $58,3 \pm 12,9$ минут. Это хорошо согласуется с результатами о максимальном накоплении ионов лития в органах и тканях через 1 час после внутрижелудочного введения. С нарастанием интоксикации развиваются симптомы угнетающего действия на ЦНС: малоподвижность, слабая реакция на звуковые и болевые раздражители, атаксия. Отмечается также анорексия, бледность видимых кожных покровов, снижение температуры тела, снижение тонуса скелетной мускулатуры. Животные гибнут при первичной остановке дыхания в «боковом» положении. Для карбоната лития LD_{50} равняется – 0,80 г/кг; LD_{16} – 0,625 г/кг; LD_{84} – 1,03 г/кг.

При введении апоморфина после относительно короткого латентного периода ($20,3 \pm 4,5$ минуты) развивается стереотипия, характерная для действия данного препарата. Крысы постоянно грызут опилки, совершают мелкие стереотипные движения, шерсть взъерошена. Отмечается покраснение видимых кожных покровов. Длительность периода стереотипии $3,7 \pm 0,6$ часа. Животные гибнут через 7 – 8 часов от начала введения препарата при первичной остановке дыхания. Параметры токсичности для апоморфина получились равными следующим величинам: LD_{50} – 3,05 г/кг; LD_{16} – 2,45 г/кг и LD_{84} – 3,85 г/кг.

После назначения элениума длительность латентного периода составляет $1,8 \pm 0,3$ часа. После этого у животных развиваются симптомы резкого угнетения ЦНС, атаксия, тремор, урежение дыхания. Болевая чувствительность резко снижена или отсутствует вообще, развивается паралич задних конечностей, «боковое» положение и гибель при первичной остановке дыхания. Характерным симптомом интоксикации элениумом является саливация. На основании полученных результатов LD_{50} при внутрижелудочном назначении элениума равна 0,78 г/кг; LD_{16} – 0,60 г/кг; LD_{84} – 1,0 г/кг.

Таблица 1. Показатели острой токсичности противоалкогольных препаратов для крыс при внутрижелудочном введении

Препарат	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}
Карбонат лития (г/кг)	0,625	0,80	1,03
Апоморфин (г/кг)	2,45	3,05	3,85
Элениум (г/кг)	0,60	0,78	1,00
Хлорпротиксен (мг/кг)	74,0	85,0	97,0

Длительность латентного периода при введении хлорпротиксена равна таковой для элениума – $1,8 \pm 0,6$ часа. В этот период крысы чувствуют себя спокойно, адекватно реагируют на раздражители. После этого развиваются симптомы угнетения ЦНС. Отмечается снижение реакции на звуковые и болевые раздражители, малоподвижность, отказ от пищи, вялость, снижение тонуса скелетной мускулатуры, атаксия, адинамия. Затем животные переходят в «боковое» положение, гибель наступает при полном расслаблении скелетной мускулатуры и первичной остановке дыхания. При расчете основных показателей токсичности хлорпротиксена LD_{50} равно 85 мг/кг; LD_{16} – 74 мг/кг; LD_{84} – 97 мг/кг.

Заключение. Таким образом, острая токсичность по LD_{50} среди изученных препаратов снижается в следующей последовательности: хлорпротиксен > элениум > карбонат лития > апоморфин. Следует отметить весьма существенные различия по величине LD_{50} , что объясняется различной фармакологической принадлежностью этих препаратов. Если токсикологическую активность карбоната лития принять за единицу, то относительная токсикологическая активность апоморфина равняется 0,26; элениума 1,03; хлорпротиксена 9,41.

Картина интоксикации и ее характерные симптомы для каждого из изученных препаратов обусловлена, в основном, спецификой их действия на ЦНС. Эта специфика определяется направленностью изменений определенных видов обмена в мозге, нейромедиаторными и, как следствие этого, функциональными отклонениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич В.В., Лелевич С.В., Веницкая А.Г. Алкоголь и мозг / В.В. Лелевич, С.В. Лелевич, А.Г. Веницкая. – Гродно: ГрГМУ, 2019. – 244 с.
2. Сиволап Ю.М. Алкогольная болезнь мозга: топология, патогенез, подходы к лечению / Ю.П. Сиволап // Наркология. – 2006. – № 1. – С. 63-72.
3. Альтшулер В.Б. Алкоголизм / В.Б. Альтшулер. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 264 с.
4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – Ленинград, 1963. – 152 с.

СОДЕРЖАНИЕ ЭТАНОЛА В КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ЕГО ВВЕДЕНИЯ НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ХЛОПРОТИКСЕНА И КАРБОНАТА ЛИТИЯ

Лелевич В.В.

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

Актуальность. Алкоголизация населения продолжает оставаться большой медико-социальной проблемой для многих современных стран. Терапия пациентов с алкогольной зависимостью в общих чертах была