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

сформулирована достаточно давно и претерпевает определенную эволюцию до настоящего времени [1]. Можно выделить несколько ее важных общих положений:

1. Непрерывность и длительность противоалкогольной терапии;
2. Максимальная индивидуализация лечения в зависимости от клинических и микросоциальных факторов;
3. Комплексность лечения;
4. Установка пациентов на полное воздержание от алкоголя;
5. Этапность и преемственность лечебных мероприятий [2].

Терапевтическая тактика меняется в зависимости от задач, возникающих при лечении пациентов с алкогольной зависимостью. Несколько десятилетий тому назад ключевым моментом в противоалкогольном лечении являлась выработка отвращения к спиртным напиткам с использованием условно-рефлекторной терапии. Однако достаточно часто у таких пациентов имеют место аффективные, психопатоподобные и невротоподобные расстройства, что обосновывает применение психотропных средств [2]. В отличие от использования средств универсального применения психофармакотерапия алкоголизма имеет дифференцированный характер, поскольку базовым принципом клинической психофармакотерапии является поиск и установление определенных психопатологических ориентиров, необходимых для правильного подбора препаратов.

Антидепрессанты, как следует из их названия, назначаются преимущественно в тех случаях, когда аффективный компонент синдрома патологического влечения к алкоголю имеет сходство с определенными эмоциональными нарушениями депрессивного регистра, которые подсказывают выбор того или иного препарата. Что же касается дифференцированного назначения нейрорептиков, то вопрос здесь решается не столь однозначно. До настоящего времени остается недостаточно изученным вопрос, как влияют эти препараты на биотрансформацию этанола. Такая информация имеет практическое значение, поскольку использование препаратов в амбулаторных условиях не исключает эпизодический прием алкоголя больными.

Цель: определить параметры фармакокинетики этанола после однократного его введения на фоне действия хлорпротиксена и карбоната лития.

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на беспородных крысах-самцах массой 160-180 г. При моделировании препарат-алкогольных реакций крысам, голодавшим 12 часов, внутривенно вводили исследуемый препарат в дозе $1/10 LD_{50}$, а через один час внутривенно 25% раствор этанола из расчета 2,5 г/кг массы тела. Доза вводимого хлорпротиксена составляла 8,5 мг/кг, а карбоната лития – 80 мг/кг. Содержание этанола в крови определяли методом газовой хроматографии на газовом хроматографе «Биохром-1» с плазменно-ионизационным детектором. Анализ фармакокинетики проводили с использованием однокамерной модели по уравнению первого порядка [3].

Результаты и обсуждение. Внутривенное введение этанола приводит к максимальному повышению его концентрации в крови через 1 час (таблица 1). Такой уровень поддерживается в течение последующих 30 минут и затем постепенно снижается к 6 часу. Это соответствует данным о скорости элиминации этанола при его однократном назначении [4].

Хлорпротиксен выражено, особенно в первые 3 часа, изменяет содержание этанола в крови. Его уровень увеличивается уже через 0,5 часа, сохраняясь более высоким, чем в контроле, через один и полтора часа (табл.). Чем обусловлен такой эффект хлорпротиксена однозначно сказать трудно. Он, очевидно, не связан с замедленным переходом из крови в ткани и распределением в них этанола, так как кажущийся объем распределения (V_p) при этом не изменяется. В то же время хлорпротиксен изменяет некоторые показатели фармакокинетики этанола – снижает время полувыведения ($T_{1/2}$) на 20%, но увеличивает площадь под фармакокинетической кривой (S) на 6%, общий клиренс (Cl) на 36%, константу элиминации (K_e) на 18%. Хлорпротиксен эффективен при лечении острых алкогольных психозов, оказывая седативный и антипсихотический эффект [2]. В то же время этот препарат противопоказан при отравлении алкоголем и снотворными [1]. Полученные нами данные позволяют говорить о новом аспекте его фармакологического действия. Можно предположить, что прием алкоголя на фоне действия хлорпротиксена или их совместное применение способно вызвать реакцию типа тетурам-алкогольной.

Карбонат лития при совместном назначении с этанолом достоверно не изменяет его уровень в крови, но уплощает кривую элиминации. Это сопровождается увеличением $T_{1/2}$ на 15% и S на 11%, тогда как величины константы элиминации и общего клиренса не изменяются. Карбонат лития обладает депримирующим действием в отношении углеводного и энергетического обменов [5]. По всей вероятности, этот депримирующий эффект проявляется и в отношении ферментов биотрансформации этанола, что согласуется с имеющимися литературными данными.

Таблица 1 – Концентрация этанола в крови крыс (мМоль/л) после однократного его введения на фоне действия хлорпротиксена и карбоната лития

Время после введения этанола	Этанол	Хлорпротиксен	Карбонат лития
0,5	43,8 ± 19,8	64,9 ± 4,5*	35,1 ± 3,9
1,0	52,6 ± 4,1	65,0 ± 3,2*	44,1 ± 4,3
1,5	53,1 ± 2,5	60,7 ± 2,8*	43,9 ± 4,3
2,5	47,5 ± 1,9	47,0 ± 2,1	42,4 ± 3,8
4,0	33,2 ± 1,7	37,9 ± 2,2	30,7 ± 3,0
6,0	24,0 ± 2,3	23,6 ± 3,9	23,6 ± 5,8

Примечание – звездочкой отмечены статистически значимые изменения в сравнении с группой, которой вводили этанол.

Заключение. Таким образом, лекарственные средства, применяемые для купирования некоторых проявлений алкоголизма, неодинаково влияют на фармакокинетику этанола. Карбонат лития незначительно влияет на фармакокинетику алкоголя, что объясняет хорошую переносимость спиртных напитков у здоровых испытуемых, принимающих соли лития. Однако следует учитывать потенцирование действия алкоголя и лития на нейрохимические процессы. Хлорпротиксен изменяет некоторые параметры биотрансформации этанола и, возможно, способен вызывать сенсibilизацию к алкоголю, усиливая его токсическое действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер В.Б. Алкоголизм / В.Б. Альтшулер. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
2. Морозов Г.В. Алкоголизм / Г.В. Морозов. – Москва: Медицина, 1983. – 432 с.
3. Соловьев В.Н. Фармакокинетика / В.Н. Соловьев, А.А. Фирсов, В.А. Филов – Москва: Медицина, 1990. – 423 с.
4. Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю. Биология алкоголизма / П.Д. Шабанов, С.Ю. Калишевич – СПб: Лань, 1998. – 272 с.
5. Кораблев М.В. Характеристика энергетического обмена в различных отделах головного мозга крыс при действии этанола и карбоната лития / М.В. Кораблев, В.В. Лелевич // Фармакол. и токсикол. – 1989. – № 5. – С. 83-85.

ЭФФЕКТЫ СИНДРОМА ОТМЕНЫ ЭТАНОЛА И МОРФИНА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Лелевич С.В.

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

Актуальность. Злоупотребление этанолом и наркотиками уже много лет является проблемой как социально-экономического, так и медицинского характера [3]. При этом происходит нарушение функционирования разных физиологических и биохимических процессов, что может приводит к формированию алкогольной и наркотической зависимости, толерантности и абстинентного синдрома. Нейробиологические исследования затрагивают поведенческие, клеточные и молекулярные аспекты действия опиатов и алкоголя на ЦНС. Изменение функциональной активности нейромедиаторных систем мозга можно рассматривать как первичные патогенетические факторы развития заболевания. В формировании признаков интоксикации участвуют дофамин-, ГАМК-, глутамат- и опиоидергическая системы.

Возбуждение дофаминергической нейромедиаторной системы при воздействии алкоголя и наркотиков приводит к интенсивному выбросу ДА из