

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](mailto: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, особенно, 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