

DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.010

Обзорная статья / Review article

Хронофармакология алкоголизма

Е. В. Филиппова, ORCID: 0000-0001-5794-8132, Elena.Philippova17@yandex.ru

Ю. К. Кондрашова, ORCID: 0000-0002-9786-757X, julikondrashova@mail.ru

Ю. Ш. Тагоев, ORCID: 0000-0001-6088-3501, yusuf_2013@mail.ru

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Резюме. В статье представлен анализ информации из литературных источников, посвященной изучению хронофармакологии алкоголизма. Для лечения алкоголизма используется комплексный подход, определяющийся тяжестью состояния больного и индивидуальными особенностями симптоматики. В связи со способностью фармакологических соединений вмешиваться в течение ритмических процессов на всех уровнях организации биосистемы хронофармакологический эффект лекарственных средств может быть полезным или нежелательным. Высокой степенью осложнений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, а также печени и желудочно-кишечного тракта характеризуется хроническая алкогольная интоксикация. Надежного средства патогенетической фармакотерапии алкоголизма до настоящего времени не разработано. При этом лекарственные препараты используют в основном для купирования явлений абстиненции. Одно из первых мест в терапии алкогольного абстинентного синдрома, сопровождающегося тревогой, страхом и беспокойством, занимают депримирующие средства. Однако расширение их применения в Российской Федерации для лечения алкоголизма остается необоснованным. Так как алкоголизм вызывает крайне разнообразные по своим клиническим проявлениям и по степени тяжести психические расстройства, то для их лечения используется широкий спектр психотропных препаратов. Для проведения противогипоксической и детоксифицирующей терапии используются энергокорректирующие средства. Алкогольный абстинентный синдром с преобладанием невротоподобных и вегетативнососудистых расстройств является показанием к применению препаратов из класса антиоксидантов. Они сочетают в себе свойства транквилизаторов и ноотропов, не оказывая токсического воздействия на сердце и защищая миокард в условиях гипоксии. Однако на данный момент существует дефицит информации об эффективности их применения при алкогольной абстиненции.

Ключевые слова: хронический алкоголизм, психотропные препараты, депримирующие средства, антиоксиданты, антигипоксанты, хронофармакология.

Для цитирования: Филиппова Е. В., Кондрашова Ю. К., Тагоев Ю. Ш. Хронофармакология алкоголизма // Лечащий Врач. 2021; 11 (24): 63-66. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.010

Chronopharmacology of alcoholism

Elena V. Filippova, ORCID: 0000-0001-5794-8132, Elena.Philippova17@yandex.ru

Yuliya K. Kondrashova, ORCID: 0000-0002-9786-757X, julikondrashova@mail.ru

Yusif Sh. Tagoev, ORCID: 0000-0001-6088-3501, yusuf_2013@mail.ru

FSBEI HE Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620014, Russia

Abstract. The article presents an analysis of information from literary sources devoted to the study of the chronopharmacology of alcoholism. For the treatment of alcoholism, an integrated approach is used, which is determined by the severity of the patient's condition and the individual characteristics of the symptoms. Due to the ability of pharmacological compounds to interfere during rhythmic processes at all levels of the organization of the biosystem, the chronopharmacological effect of drugs may be useful or undesirable. Chronic alcohol intoxication is characterized by a high degree of complications from the cardiovascular, nervous systems, liver and gastrointestinal tract. A reliable means of pathogenetic pharmacotherapy of alcoholism has not yet been developed. At the same time, medications are used mainly for the relief of withdrawal symptoms. One of the first places in the treatment of alcohol withdrawal syndrome, accompanied by anxiety, fear and anxiety, is occupied by depressants. However, the expansion of their use in the Russian Federation for the treatment of alcoholism remains unfounded. Since alcoholism causes extremely diverse mental disorders in their clinical manifestations and severity, a wide range of psychotropic drugs is used for their treatment. For antihypoxic and detoxifying therapy, energy-correcting agents are also used. Alcohol withdrawal syndrome with a predominance of neurosis-like and vegetative-vascular disorders is an indication for the use of drugs from the class of antioxidants. They combine the properties of tranquilizers and nootropics, without having a toxic effect on the heart and protecting the myocardium in hypoxia. However, at the moment there is a lack of information about the effectiveness of their use in alcohol withdrawal.

Keywords: chronic alcoholism, psychotropic drugs, depressants, antioxidants, antihypoxants, chronopharmacology.

For citation: Filippova E. V., Kondrashova Yu. K., Tagoev Yu. Sh. Chronopharmacology of alcoholism // Lechaschi Vrach. 2021; 11 (24): 63-66. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.010

Алкогольная болезнь — это заболевание, вызванное длительной повторяющейся интоксикацией этанолом, которая приводит к возникновению морфологических изменений в органах и системах организма, начиная от минимальных поражений сосудов микроциркуляторного русла до полиорганной патологии, характерной для алкоголизма, с соответствующей клинической, в том числе психопатологической, симптоматикой [1].

Клинические проявления при хронической алкогольной интоксикации включают в себя в первую очередь поражение сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем.

В исследовании Ю. И. Гальчикова «Хронический алкоголизм: висцеропатология и причины смерти» подчеркивается, что в 47% случаев непосредственной причиной летального исхода явилась острая сердечно-сосудистая недостаточность, отражающая патологию сердца при хронической алкогольной интоксикации [2].

Среди осложнений злоупотребления алкоголем следует выделить синдром алкогольной абстиненции — симптомокомплекс соматических, неврологических и психопатологических расстройств у больных алкоголизмом, возникающих в результате внезапного прекращения запоя или снижения доз алкоголя, при этом прогрессирование сердечной патологии продолжается и в период абстиненции [3].

Для выбора тактики лечения хронического алкоголизма и абстинентного синдрома с целью определения точек приложения терапии необходимо понимать патогенез заболевания и принципы действия препаратов.

Целью данной работы было описание зависимости эффектов психотропных препаратов от биоритмов организма на фоне хронического алкоголизма. В наши задачи входили изучение подходящей литературы, ее анализ и обобщение данных разных источников, формулировка выводов о зависимости эффектов от биоритмов и обоснование практической значимости полученного материала.

Материалы и методы исследования

Стратегия поиска

Был проведен систематический обзор англо- и русскоязычных публикаций по хронофармакологии алкоголизма, а также проанализированы литературные источники из следующих баз данных: e-library и cyberleninka (русскоязычные публикации), PubMed и Google Scholar (англоязычные публикации).

Критерии включения публикаций в обзор

1. Исследование, описание новых подходов к лечению алкоголизма с применением хронофармакологического принципа.
2. Оригинальные исследования.
3. Доступ к полнотекстовым публикациям.

Результаты исследования и их обсуждение

Для наиболее полного понимания заданной темы рассмотрим следующие группы препаратов.

Психотропные препараты

Психические расстройства, вызванные алкоголизмом, крайне разнообразны и по клиническим проявлениям, и по степени тяжести. Они могут выражаться в обычной бессоннице, беспокойстве, депрессии, а могут достигать уровня помрачения сознания — алкогольного делирия (белой горячки). Поэтому в лечении алкогольных психических расстройств применяется практически весь спектр психотропных препаратов [13].

Ряд отечественных и европейских исследователей убедительно высказываются в пользу центральной серотониновой

недостаточности как основного нейрохимического механизма развития депрессии при алкоголизме: с одной стороны, алкоголь подавляет выработку церебральных моноаминов, с другой — блокирует ферментативное превращение 5-гидрокси-триптамина (серотонин) [13].

Терапия антидепрессантами различной структуры традиционно применяется при хронической алкогольной болезни: директор НИИ наркологии профессор Н. Н. Иванец убежден, что с помощью антидепрессантов можно не только воздействовать на депрессивные расстройства, но и купировать патологическое влечение к алкоголю [9].

Применение у больных хроническим алкоголизмом антидепрессантов трициклической структуры и ингибиторов МАО осложнено в связи с их множественными побочными эффектами и нежелательными интеракциями: потенцирование алкоголя, передозировки, коллаптоидные состояния, холинолитический делирий, судорожный синдром, кардиотоксичность, тираминовые осложнения (на красное вино и пиво), интеракции с препаратами, дисульфирамом [13].

В этом плане предпочтительны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), родоначальником которых явился Феварин (флувоксамин), обладающие высокой антидепрессивной активностью, минимумом побочных эффектов, снижающие патологическое влечение к алкоголю и уменьшающие его потребление на 20-30% [8].

По многочисленным отечественным данным, именно Феварин — антидепрессант группы СИОЗС «преимущественно седативного действия с выраженными не только тимоаналептическими, но и вегетостабилизирующими и анксиолитическими эффектами» — наиболее предпочтителен при хроническом алкоголизме и наркоманиях в силу высокой коморбидности алкогольным депрессиям тревожных, фобических, сомнологических, соматовегетативных расстройств, а также агрессивности, суицидального поведения [13].

Депримирующие средства

Транквилизаторы, в особенности бензодиазепинового ряда — Феназепам (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин), Седуксен (диазепам), занимают одно из первых мест в терапии алкогольного абстинентного синдрома. Их эффективность как средств для купирования средних и тяжелых форм алкогольного абстинентного синдрома связана с противотревожным и противосудорожным действием, устранением психомоторного возбуждения без глубокого угнетения дыхания и центральной нервной системы (ЦНС). Феназепам входит в фармакологическую группу транквилизаторов бензодиазепинового ряда и применяется для лечения депрессий и тревожных состояний. Данные возможности Феназепама стали причиной его использования для снятия алкогольного абстинентного синдрома. Препарат применяется при похмелье для облегчения синдрома отмены алкоголя, устраняя тревожность, страх, бессонницу [12].

• Акампрокат является психотропным препаратом и входит в фармакологическую группу нейрорептиков, ингибирующих рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Длительное употребление алкоголя приводит к понижающей регуляции системы ГАМК, что может вызвать потенциально усиленное беспокойство. Активное вещество препарата акампрокат (Кампрал) — производное пропаносульфоновой кислоты — тормозит глутаматергическую нейротрансмиссию благодаря структурному сходству с эндогенными нейромедиаторами ГАМК [11].

Фармакодинамика препарата до конца не выяснена, но предполагается, что за счет содержания Ca^{2+} акампрокат

угнетает метаболиты N-метил-D-аспартат-рецепторы главного возбуждающего нейромедиатора ЦНС L-глутамата. Препарат также может давать нейропротекторный эффект: воздействие на кальциевые каналы активирует ряд ферментов (фосфолипазы, эндонуклеазы, протеазы) и тем самым способствует защите нервных клеток от эксайтотоксичности, вызываемой чрезмерной стимуляцией нейромедиаторов этанолом [11].

Акампросат наиболее подходит пациентам, начавшим чрезмерное потребление спиртного после 30 лет, и особенно если пациент помимо алкоголизма имеет проблемы с психикой [11].

Акампросат входит в Национальные клинические руководства по лечению алкогольной зависимости [11].

• Арипипразол относится к атипичным нейролептикам, проявляет свойства антагониста либо частичного (парциального) агониста различных подтипов серотониновых, дофаминовых, никотиновых, ацетилхолиновых, мускариновых и некоторых других рецепторов, а также оказывает влияние на переносчик серотонина, норадреналина и дофамина и находит применение при шизофрении и аффективных психозах. Основные эффекты препарата, по-видимому, связаны с воздействием на дофаминовые D2-рецепторы (скорее частично агонистическим, чем антагонистическим) и на отдельные подтипы серотониновых рецепторов (в первую очередь 5-HT_{1a} и 5-HT_{2a}). Арипипразол обнаруживает эффективность при лечении различных зависимостей, включая алкогольную, что можно объяснить улучшением нейротрансмиссии дофамина под влиянием препарата [14].

С целью купирования алкогольного абстинентного синдрома, сопровождающегося двигательным беспокойством, тревогой, страхом, выраженной тягой к спиртному, а также для устранения психопатоподобных нарушений у больных алкоголизмом может назначаться галоперидол. Эффективно в этих случаях и сочетание оксибутирата натрия с диазепамом (Седуксеном, Реланиумом), вводимым внутримышечно, а также со снотворными препаратами [12].

К особенностям лечения алкоголизма (как и других зависимостей) в РФ относится необоснованно расширенное применение антипсихотиков (нейролептиков), что находит отражение в профильных учебниках и руководствах [12].

Средства энергетической терапии (инфузионные антигипоксанты)

• Реамберин (мeglюмина натрия сукцинат) — сукцинатсодержащий инфузионный сбалансированный раствор электролитов. Оказывает противогипоксическое, антиоксидантное и детоксицирующее действие за счет активации сукцинатных реакций цикла Кребса. Поскольку цикл Кребса протекает во всех органах и тканях, реамберин считают универсальным инфузионным цитопротектором (нейро-, кардио-, гепато-, нефро-). Реамберин ощелачивает мочу и стимулирует диурез. Важно понимать, что это препарат гликолитического действия, который работает только в зоне аэробного гликолиза. Это митохондриальный препарат. Назначение реамберина может сопровождаться снижением уровня глюкозы крови за счет ее потребления в гликолизе, особенно при быстром введении препарата. Интервал снижения составляет 48–72 часа от начала введения реамберина. Степень снижения концентрации глюкозы незначительна (0,1 ммоль/л в час), гипогликемия легко корректируется [6].

• Цитофлавин — комбинированный препарат, охватывающий основные реакции промежуточного обмена веществ. Его ингредиенты потенцируют эффекты друг друга и в совокупности оказывают выраженное противогипоксическое действие. Оказывает мощное гликолитическое действие, кото-

рое по силе превосходит действие других антигипоксантов. Недостатком цитофлавина (как и всех других антигипоксантов) является индифферентность в отношении пируватного шунта, т. е. растормаживания гликолиза на «выходе», поэтому важным обстоятельством при назначении цитофлавина является введение коферментов пируватдегидрогеназного комплекса (ПВК), обеспечивающих этот процесс, особенно больным с алкогольной нейропатией [6].

• Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) оказывает прямое антиоксидантное действие и снижает образование гидропероксидов в липидной части мембран клеток. Задерживается в билипидном слое до 72 ч, стабилизируя его текучесть. Это дает возможность фиксировать мембранные рецепторы, что позволяет лучше работать синапсотропным средствам других групп после его назначения. Помимо этого, у больных с патологией печени (которая практически всегда имеется у хронических алкоголиков) улучшается ее антиоксидантная функция. Мексидол — полирецепторный препарат. Он сенситизирует ГАМК, рецепторы ХРС и ядерные рецепторы группы PPAR (с помощью которых клетки освобождаются от метаболического мусора). В условиях гипоксии Мексидол увеличивает экспрессию белка HIF1 α (защитный фактор, индуцируемый гипоксией), который отвечает за долговременную адаптацию к ней, а также способствует синтезу белка Nrf2 — одного из регуляторов редокс-системы SH-SS, которая обеспечивает защиту от свободнорадикальных молекул, таким образом, Мексидол усиливает действие тиоктов и унитиола. Сила действия Мексидола возрастает, если есть обеспечение глюкозой, выполняется элиминация лактата, имеется достаточная оксигенация и устранен газовый алкалоз [4, 6].

• Элькар (L-ацетилкарнитин) является эндогенным метаболитом, транспортером жирных кислот в митохондрии клеток. В процесс вовлечен ацетил-КоА, который при этом утилизируется, так как уксусная кислота — один из конечных метаболитов этанола. Элькар конкурентно вытесняет глюкозу и включает жирнокислотный метаболический шунт, активность которого не зависит от наличия кислорода (в отличие от гликолиза), в связи с чем он может быть использован при острой гипоксии, следовательно, может быть отнесен к инфузионным антигипоксантам и использован при токсико-гипоксической коме. Помимо этого, препарат оказывает гомеостатизирующее действие на промежуточный обмен: он ускоряет карбоксилирование ПВК, устраняет лактатацидоз, препятствует образованию кетокилот, тем самым снижая вероятность алкогольного кетоацидоза. Таким образом, Элькар нормализует кислотно-основное состояние (КОС) и наряду с Цитофлавином воссоздает «раму» гликолиза. Важным свойством препарата является его участие в синтезе АцХ, поэтому элькар существенно увеличивает силу действия глиатилина. Инфузионные антигипоксанты обладают высоким профилем безопасности, некоторые из них имеются в сумке врача скорой помощи (Мексидол, Реамберин). Эти соединения разными путями снижают нефосфорилирующие виды окисления, обеспечивают энергообразование и антиоксидантную фармакологическую защиту [6].

Клинико-фармакологические эффекты Ремасола обусловлены его основными компонентами — янтарной кислотой, инозином, никотинамидом и метионином [8].

• Инозин (рибиксин) обладает комплексным антигипоксическим, метаболическим и антиаритмическим действием и является предшественником синтеза пуриновых нуклеотидов: аденозинтрифосфата и гуанозинтрифосфата. Инозин улучшает метаболизм миокарда и его энергетический баланс,

улучшает коронарное кровообращение, увеличивает силу сокращений сердца и способствует более полному расслаблению миокарда в диастоле, в результате чего возрастает ударный объем крови. Все эти положительные эффекты опосредованы способностью инозина активировать процессы обмена в условиях гипоксии. Инозин стимулирует метаболизм пировиноградной кислоты для обеспечения нормального процесса тканевого дыхания, способствует активированию ксантиндегидрогеназы, стимулирует синтез нуклеотидов, активность ряда ферментов цикла Кребса, принимает участие в обмене глюкозы [8].

Антиоксидантные препараты

• Карнозин — природный дипептид β-аланил-L-гистидин, биологически активная добавка к пище (БАД). Известно, что карнозин является гидрофильным антиоксидантом, обладает хорошей биодоступностью, не токсичен и не образует токсичных продуктов при взаимодействии с активными формами кислорода, не оказывает негативных эффектов в случае передозировки, имеет хорошую совместимость с другими препаратами. У больных алкогольной зависимостью на этапе формирования ремиссии прием карнозина в дозе 1,2 г/сутки в течение одного месяца эффективно снижает выраженность окислительного стресса в организме больных [5]. Коррекция карнозином окислительного стресса у зависимых от алкоголя больных может быть обусловлена в том числе и способностью этого дипептида защищать белки и липиды от окислительного повреждения, вызванного этанолом и ацетальдегидом [7].

Заключение

Без избавления пациента от абстинентного синдрома, возникающего при прекращении употребления алкоголя, лечение сопутствующих заболеваний не будет эффективным. Эффективных методов фармакотерапии и исследований в рамках данной проблемы на сегодняшний день недостаточно. В показаниях к применению антиоксидантных препаратов указан алкогольный абстинентный синдром с преобладанием невротоподобных и вегетативнососудистых расстройств, однако данная группа препаратов не используется в клинической практике при лечении данного заболевания. В связи с чем существует дефицит информации об эффективности применения при алкогольном абстинентном синдроме препаратов из класса антиоксидантов, которые также сочетают в себе свойства транквилизаторов и ноотропов, не оказывая токсического воздействия на сердце и защищая миокард в условиях гипоксии. Учитывая практически подтвержденные эффекты антиоксидантов на снижение разрушительных эффектов нейротропиков и транквилизаторов на морфоструктуру миокарда [6] и опираясь на изучение хронофизиологических аспектов патологических процессов сердечно-сосудистой системы, можно предложить качественно новый подход к фармакотерапии абстинентного синдрома — применение транквилизаторов и нейротропиков на фоне антиоксидантных препаратов в период 22-24 часов и/или в период 6-8 часов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Пауков В. С., Воронина Т. М., Кириллов Ю. А., Малышева Е. М. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (5): 7-17.

- [Paukov V. S., Voronina T. M., Kirillov Yu. A., Malysheva Ye. M. Structural and functional bases of alcoholic disease // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2018; 28 (5): 7-17.]
2. Гальчиков Ю. И. Хронический алкоголизм: висцеропатология и причины смерти // СМЖ. 2009; 1: 16-19.
[Gal'chikov Yu. I. Chronic alcoholism: visceral pathology and causes of death // SMJ. 2009; 1: 16-19.]
3. Стуров Н. В., Варнакова Т. В. Общие особенности синдрома алкогольной абстиненции // Трудный пациент. 2008; 11: 51-54.
[Sturov N. V., Varnakova T. V. General features of alcohol withdrawal syndrome // Trudnyy patsiyent. 2008; 11: 51-54.]
4. Lameijer H., Azizi N., Lighenberg V. Ventricular tachycardia after naloxone administration: a drug related complication? Case report and literature review // Drug Saf-Case Rep. 2014; 1: 2.
5. Stvolinsky S., Boldyrev A., Toropova K. Carnosine and its (S)-Trolo derivative protect animals against oxidative stress // Amino Acids. 2012; 43 (1): 165-170.
6. Афанасьев В. В., Мирошниченко А. Г., Орлов Ю. П. Особенности алкогольной индуцированной патологии на догоспитальном этапе и в отделении экстренной медицинской помощи стационара. Часть 1. Острая интоксикация этанолом // Скорая медицинская помощь. 2020; 2: 71-81.
[Afanasyev V. V., Miroshnichenko A. G., Orlov Yu. P. Peculiarities of alcohol-induced pathology at the prehospital stage and in the emergency department of the hospital. Part 1. Acute ethanol intoxication // Skoraya meditsinskaya pomoshch'. 2020; 2: 71-81.]
7. Бохан Н. А., Прокопьева В. Д., Иванова С. А., Ветлугина Т. П. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью: итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ // Наркология: фундаментальные и прикладные исследования. 2018; 3: 27-59.
[Bokhan N. A., Prokop'yeva V. D., Ivanova S. A., Vetlugina T. P. Oxidative stress and its correction in patients with alcohol dependence: the results of research at the Research Institute of Mental Health of the Tomsk National Research Medical Center // Narkologiya: fundamental'nyye i prikladnyye issledovaniya. 2018; 3: 27-59.]
8. Еремина Е. Ю., Зверева С. И., Козлова Л. С. Алкогольная болезнь печени. Современные возможности патогенетической медикаментозной терапии // Медицинский алфавит. 2018; 7: 54-61.
[Yeremina Ye. Yu., Zvereva S. I., Kozlova L. S. Alcoholic liver disease. Modern possibilities of pathogenetic drug therapy // Meditsinskiy alfavit. 2018; 7: 54-61.]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Филиппова Елена Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; Elena.Philippova17@yandex.ru
Кондрашова Юлия Константиновна, студентка ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; julikondrashova@mail.ru
Тагоев Юсуф Шамсидинович, студент ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; yusuf_2013@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Philippova, MD, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology FSBEI HE Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620014, Russia; Elena.Philippova17@yandex.ru
Yuliya K. Kondrashova, student of the FSBEI HE Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620014, Russia; julikondrashova@mail.ru
Yusif Sh. Tagoev, student of the FSBEI HE Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620014, Russia; yusuf_2013@mail.ru