

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕКСИДОЛА (2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА) В СОСТАВЕ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

Уткин С.И.

Национальный научный центр наркологии Минздравсоцразвития
России

119002, Москва, Мал. Могильцевский пер., 3

Было проведено исследование эффективности применения отечественного препарата Мексидол (действующее вещество — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) для лечения больных с алкогольным абстинентным синдромом (ААС). Применение Мексидола позволяет повысить эффективность детоксикационной терапии неосложненного ААС. Мексидол в средней терапевтической дозе (300 мг/сут) можно рекомендовать для курсового лечения с первого дня развития ААС в связи с его отчетливым детоксикационным, гемодинамическим и антиангинальным действием. Курсовое применение мексидола в указанной дозе при внутривенном введении в растворе для инфузии не вызывало у больных с ААС видимых или субъективно значимых побочных эффектов, что позволяет сделать вывод о хорошей переносимости этого препарата.

Ключевые слова: *алкогольный абстинентный синдром, психопатологические, соматоневрологические и вегетативные расстройства, детоксикационная терапия*

Согласно современным научным представлениям, алкогольный абстинентный синдром (ААС) — достаточно сложный, многообразный по клиническим проявлениям патологический процесс. Механизм его развития представляет собой целый каскад различных нарушений, происходящих на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях.

Хорошо известно, что отмена алкоголя приводит к нейромедиаторному дисбалансу в центральной нервной системе (ЦНС), который проявляется в прекращении усиленного высвобождения из депо катехоламинов при наличии ускоренного их синтеза. Вследствие изменения активности ферментов в мозге происходит накопление нейромедиатора дофамина, что приводит к развитию основных клинических признаков ААС, выражающихся в преобладании процессов возбуждения в организме (тревожности, напряженности, подъема артериального давления, ускорения пульса, других вегетативных расстройств) [1, 4]. Одним из следствий этого является довольно значительное повышение потребности мозга в кислороде и глюкозе (как энергетическом субстрате) [4].

Очевидно, что у больных, страдающих алкогольной зависимостью, отмене алкоголя предшествует длительный период систематического приема алкогольных напитков, т.е. хроническая алкогольная интоксикация, являющаяся, в свою очередь, причиной нарушения функций внутренних органов, прежде всего сердца, печени, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы. Таким образом, отмена алкоголя происходит на фоне экзогенной интоксикации алкоголем и прочими веществами, содержащимися в алкогольных напитках (аромати-

ческие углеводороды, метанол и пр.). Хронический прием алкоголя приводит к значительным водно-электролитным потерям. Механизмов здесь несколько: прямое диуретическое действие этанола, снижающего продукцию вазопрессина, раздражающее действие алкоголя на слизистую желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея), накопление эндотоксинов, приводящее к повышению осмолярности интерстициальной жидкости и потере воды внутри тела (отеки) [5]. Эти процессы приводят к гиповолемии (снижению объема циркулирующей крови) и, как следствие, к сосудистому спазму и ухудшению реологических свойств крови, что, в свою очередь, приводит к нарушению ее транспортной функции, т.е. снижается доставка кислорода и питательных веществ к тканям. Токсическое действие алкоголя на миокард и вызванный хронической алкогольной интоксикацией водно-электролитный дисбаланс приводят к снижению эффективной работы сердца (минутного объема), а это — к снижению транспорта кислорода [2]. Нарушение функции печени и поджелудочной железы в ходе хронической алкогольной интоксикации снижает уровень глюкозы, нарастающий в условиях тканевой гипоксии (анаэробный гликолиз). При этом в первую очередь, как было указано выше, страдает ЦНС. В условиях гипоксии значительно повышается риск развития таких серьезных осложнений синдрома отмены со стороны ЦНС, как судорожные припадки и отек головного мозга [4].

С целью повышения эффективности лечения обозначенного круга патологических изменений было проведено исследование эффективности применения отечественного препарата Мексидол (действующее вещество — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) для лечения больных с ААС.

Описание препарата

По химической структуре Мексидол является производным пиридинового основания и представляет собой соль янтарной кислоты (сукцинат). Как и другие производные 3-оксипиридина, Мексидол, являясь структурным аналогом пиридоксина (витамина В6), оказывает влияние на различные звенья патогенеза заболеваний, связанных с процессами свободнорадикального окисления, и успешно применяется во многих областях медицины как антистрессорное, противогипоксическое, вегетотропное, противосудорожное, нейропротекторное и ноотропное средство. Являясь структурным аналогом необходимых организму биологически активных веществ, Мексидол стимулирует процессы тканевого дыхания, а также благодаря наличию остатка янтарной кислоты, являющейся субстратом и продуктом цикла Кребса, проявляет свойства антигипоксанта, восстанавливая нарушенный энергетический обмен в клетке. Ноотропное действие Мексидола, по-видимому, связано с его положительным влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, и в том числе с увеличением содержания в мозге гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — основного тормозящего медиатора в ЦНС [2, 3].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 26 мужчин в возрасте 34–56 лет (средний возраст — $43,9 \pm 6,4$ лет), проходивших курс лечения в клинике ННЦ наркологии, в произвольном порядке разделенные на две группы (основную — 12 больных и

контрольную — 14 больных). Критерии включения пациентов в исследование: диагностированная средняя стадия алкогольной зависимости и пребывание в состоянии ААС, неосложненном, средней степени тяжести (F10.302). Критерии исключения из исследования: наличие эндогенных психических заболеваний, обострение хронических соматических болезней, острые инфекционные процессы, эпилепсия, расстройства поведения, связанные с особенностями характера или выраженным влечением к алкоголю. Госпитализации предшествовала хроническая алкогольная интоксикация (от 7 дней до 3-х недель) с высокой толерантностью (от 0,5 до 1 л водки в сутки).

Основная группа пациентов (12 человек, средний возраст — 43,7±6,5 лет) получала комплексную терапию, включавшую инфузии электролитных растворов (800 мл в сутки), снотворно-седативные средства (фенобарбитал, феназепам) с целью коррекции тревожных расстройств и инсомнии, а также Мексидол по 300 мг/сут внутривенно капельно в составе инфузионной терапии. Пациенты контрольной группы (14 человек, средний возраст — 44,1±6,5 лет) получали такую же терапию за исключением Мексидола. Продолжительность терапии ААС в обеих группах составляла 5 дней. Клиническое состояние пациентов оценивалось в баллах с применением шкалы динамики абстинентных расстройств, разработанной в клинике ННЦ наркологии. Также у пациентов с помощью метода реоэнцефалографии оценивали показатели мозгового кровотока: реографический индекс (РИ, отражающий уровень объемного пульсового кровенаполнения сосудов мозга) и коэффициент асимметрии (КА, отражающий разницу кровенаполнения полушарий мозга). Парные сравнения двух групп проводились с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Данные обрабатывали с помощью программы Statplus-2007. Различия в группах считали достоверными при $p < 0,05$ (вероятность различия 95%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Абстинентные расстройства у пациентов, принимавших участие в исследовании, были разделены по группам (психопатологические, соматоневрологические и вегетативные). Выраженность каждого симптома оценивалась по 4-балльной шкале, где:

- «0» — отсутствие симптома;
- «1» — симптом слабо выражен;
- «2» — симптом умеренно выражен;
- «3» — симптом сильно выражен.

Результаты наблюдений представлены в *табл. 1–3*.

Из приведенных данных видно, что в группе пациентов, получавших Мексидол, уже на 5-е сутки проводимой терапии уровень тревоги заметно снизился по сравнению с контрольной группой. Та же закономерность отмечалась и в отношении инсомнических расстройств.

Изучение динамики показателей соматоневрологических нарушений позволяет сделать вывод о наличии у Мексидола терапевтической эффективности в отношении головной боли, часто наблюдающейся у больных с ААС. Данный эффект, по-видимому, реализуется опосредованно и связан с известным антигипоксическим действием препарата. Также было отмечено более быстрое восста-

Таблица 1

Динамика психопатологических расстройств

Симптомы	Дни лечения	Контрольная группа	Основная группа
Влечение к алкоголю	1	2,43±0,21	2,72±0,18
	3	1,77±0,33	1,67±0,21
	5	0,32±0,20	0,41±0,22
Инсомнические расстройства	1	1,42±0,32	1,41±0,18
	3	0,87±0,22	0,72±0,30
	5	0,76±0,25	0,21±0,23*
Снижение настроения	1	1,46±0,22	1,34±0,21
	3	1,13±0,12	1,30±0,16
	5	0,98±0,12	1,16±0,15
Тревога	1	1,92±0,16	2,13±0,21
	3	1,40±0,13	1,25±0,20
	5	0,62±0,16	0,30±0,12*
Страх	1	1,44±0,14	1,50±0,16
	3	0,92±0,13	0,85±0,10
	5	0,24±0,04	0,17±0,10
Дисфория	1	1,56±0,12	1,63±0,15
	3	1,38±0,13	1,24±0,15
	5	0,52±0,12	0,39±0,11
Двигательное возбуждение	1	0,34±0,12	0,31±0,12
	3	0,09±0,06	0,10±0,09
	5	0,00±0,00	0,00±0,00

*Примечание: здесь и в табл. 2–4 * — показатели, достоверно отличающиеся от исходных, $p < 0,05$.*

новление тонуса и нарушенного аппетита у пациентов, получавших Мексидол. У пациентов, получавших Мексидол, отмечалась более быстрая редукция гемодинамических расстройств (тахикардии, артериальной гипертензии) по сравнению с контрольной группой.

Исследование гемодинамики в ЦНС также показало отчетливый положительный эффект курсового применения Мексидола у больных с ААС уже на 5-е сутки проводимого лечения (табл. 4). Все пациенты, получавшие препарат Мексидол, хорошо переносили лечение, побочных эффектов при применении Мексидола не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Мексидола позволяет повысить эффективность детоксикационной терапии неосложненного ААС. Мексидол в средней терапевтической дозе (300 мг/сут) можно рекомендовать для курсового лечения с первого дня развития ААС в связи с его отчетливым детоксикационным, гемодинамическим и антиангинальным действием. Курсовое применение мексидола в указанной дозе при внутривенном введении в растворе для инфузии не вызывало у больных с ААС видимых или субъективно значимых побочных эффектов, что позволяет сделать вывод о хорошей переносимости этого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

Таблица 2

Динамика соматоневрологических расстройств

Симптомы	Дни лечения	Контрольная группа	Основная группа
Головная боль	1	1,93±0,12	2,07±0,11
	3	1,55±0,22	1,21±0,15
	5	0,82±0,14	0,31±0,12*
Нистагм	1	1,53±0,12	1,56±0,18
	3	1,42±0,33	1,51±0,23
	5	1,42±0,25	1,45±0,12
Тремор	1	1,63±0,22	1,71±0,12
	3	1,44±0,18	1,65±0,26
	5	1,35±0,16	1,26±0,14
Нарушение координации	1	1,98±0,11	1,88±0,21
	3	1,30±0,11	1,35±0,10
	5	0,62±0,16	0,70±0,22
Парестезии	1	0,44±0,14	0,50±0,12
	3	0,13±0,07	0,25±0,14
	5	0,14±0,01	0,15±0,10
Астения	1	1,45±0,12	1,65±0,11
	3	1,38±0,13	1,20±0,16
	5	0,62±0,14	0,21±0,11*
Отсутствие аппетита	1	2,48±0,11	2,31±0,25
	3	1,09±0,13	0,10±0,09*
	5	0,06±0,05	0,00±0,00

Таблица 3

Динамика вегетативных расстройств

Симптомы	Дни лечения	Контрольная группа	Основная группа
Тахикардия	1	2,54±0,43	2,78±0,23
	3	1,97±0,24	1,56±0,27
	5	0,82±0,11	0,41±0,28*
Повышение АД	1	1,83±0,32	1,75±0,28
	3	0,86±0,24	0,52±0,16*
	5	0,72±0,16	0,31±0,12*
Тошнота	1	1,56±0,28	1,33±0,41
	3	1,13±0,22	1,23±0,17
	5	0,18±0,12	0,21±0,11
Жажда	1	2,92±0,34	2,85±0,41
	3	1,36±0,16	1,25±0,27
	5	0,62±0,16	0,50±0,13
Головокружение	1	1,27±0,10	1,34±0,12
	3	0,33±0,05	0,31±0,09
	5	0,24±0,04	0,16±0,10
Гиперемия лица, склер	1	1,45±0,12	1,65±0,11
	3	1,38±0,13	1,20±0,16
	5	0,12±0,12	0,09±0,11
Потливость	1	2,05±0,12	1,79±0,21
	3	0,87±0,16	0,71±0,10
	5	0,45±0,15	0,51±0,14

Таблица 4

Динамика реоэнцефалографических показателей

Сроки наблюдения	Реографический индекс (РИ), отн. ед. (норма до 1,0)		Коэффициент асимметрии (КА), % (норма до 10)	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
До лечения	1,19±0,12	1,17±0,09	36,18±3,11	37,12±3,85
Через 5 дней	1,07±0,06*	1,13±0,05	18,63±1,78*	24,62±1,87

1. *Анохина И.П.* Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ / И.П. Анохина // Наркология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 720 с.

2. *Воронина Т.А.* Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение / Т.А. Воронина. — М.: Изд-во НИИ фармакологии РАМН, 2003. — 20 с.

3. *Гофман А.Г.* Методические рекомендации по применению мексидола в качестве средства для купирования алкогольного абстинентного синдрома / А.Г. Гофман, Т.А. Кожина. — М., 1999. — 10 с.

4. *Калаев А.А.* Микроциркуляторное русло и сосуды головного мозга в условиях алкогольной интоксикации в эксперименте / А.А. Калаев, А.А. Молдавская, А.В. Горбунов. — М.–Астрахань, 2006. — 200 с.

5. *Кошкин И.В.* Алкогольное поражение сердца. Практическое руководство / И.В. Кошкин, Т.А. Букач. — Набережные Челны: Управление здравоохранения администрации города Набережные Челны, 2001. — 112 с.

6. *Diamond I.* Cellular and molecular neuroscience of alcoholism / I. Diamond, A.S. Gordon // *Physiological reviews*. 1997. Vol. 77. № 1. P. 1–20.

7. *Littleton J., Lille H.* Current concepts of ethanol dependence / J. Littleton, H. Lille // *Addiction*. 1994. Vol. 89. № 11. P. 1397–1412.