

Применение мексидола в ургентной наркологии

О.И. КЛИНДУХОВА, О.Е. НОВГОРОДОВ, Н.Н. СЕРГИЕНКО, П.В. ДАНИЛЮК, О.В. БЕЛОЦЕРКОВИЧ

The use of mexidol in urgent treatment of alcoholic delirium

O.I. KLINDUKHOVA, O.E. NOVGORODOV, N.N. SERGIENKO, P.V. DANILYUK, O.V. BELOTSERKOVICH

Краевой наркологический диспансер, Красноярск

Представлены результаты клинической оценки эффективности и переносимости мексидола при его внутривенном капельном введении в течение 5—7 дней в 50 случаях терапии осложненного алкогольного делирия мексидолом. Клиническое состояние больных и динамика лабораторных данных оценивались в сравнении с контрольной группой пациентов, находившихся на базисной терапии без мексидола. Установлено, что использование мексидола позволяет купировать психоз в максимально ранние сроки, что в свою очередь приводит к снижению вторичных осложнений и летальности.

Ключевые слова: мексидол, антиоксидант, антигипоксант, алкогольный делирий, купирование.

Results of the clinical study of efficacy and tolerability of mexidol administered in intravenous drop-by-drop introduction during 5—7 days in the therapy of 50 cases of complicated alcoholic delirium are presented. The patient condition and changes in device test data were assessed in comparison with those of a control group of patients receiving a basic therapy without mexidol. It is shown that mexidol has stopped psychosis in shortest terms thus decreasing secondary complications and lethality.

Key words: mexidol, antioxidant, antihypoxant, alcoholic delirium, stopping.

Известно, что алкогольный делирий — тяжелое и опасное для жизни состояние, требующее ургентной специализированной помощи [4, 5, 8—10]. Состояние организма в этом случае характеризуется резким повышением тонуса симпатико-адреналовой системы, гиперфункцией надпочечников, нарастающим выбросом катехоламинов [1]. Гиперкатехоламинемия вызывает активацию перекисного окисления липидов, приводит к вазоконстрикции, нарушению микроциркуляции и как следствие к гипоксии внутренних органов. Это провоцирует появление аритмий сердца, вызывает учащение пульса, дыхания, повышение артериального давления (АД), нарушение сна. Неспособность сердечно-легочной системы удовлетворить возросшую потребность в кислороде служит ведущей причиной смерти при тяжелом синдроме отмены алкоголя. Биохимическим признаком гипоксии клеток является соотношение $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ с увеличением доли последнего. Длительная алкоголизация приводит к дефициту НАД^+ и связанному с этим специфическому нарушению глюконеогенеза и других биохимических процессов. В случае развития синдрома отмены алкоголя с делирием, который сопровождается катехоламинемией, при недостатке пула НАД^+ усугубляется кислородное голодание тканей. Поэтому есть все основания рассматривать хрониче-

скую интоксикацию алкоголем и явления, связанные с его отменой, с позиций гипоксии [2].

Возможность осуществления фармакологической защиты клеток от гипоксии является перспективным направлением в неотложной наркологии [6, 7].

В этом отношении привлекает к себе внимание отечественный препарат мексидол (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат), который обладает антиоксидантной, антигипоксантной, мембранопротекторной и антистрессорной активностью. Он получил высокую оценку при лечении различных состояний в неврологии, хирургии, терапии и наркологии [3]. Однако сведений о возможности его применения и эффективности при тяжелых формах алкогольного делирия в доступной литературе мы не встретили.

Цель настоящего исследования состояла в изучении эффективности и безопасности короткого курса внутривенного введения мексидола при комплексной терапии осложненного алкогольного делирия.

Материал и методы

Наблюдали пациентов с синдромом отмены алкоголя и делирием, поступивших в отделение неотложной наркологической помощи в тяжелом и крайне тяжелом состоянии.

В структуре алкогольного психоза присутствовали типичные для него соматовегетативные, неврологические и психические расстройства: дезориентация, обманы восприятия, психомоторное возбуждение,

© Коллектив авторов, 2006

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2006;106:11:

гипергидроз, жажда, слабость, тремор, тахикардия, артериальная гипертензия, инсомния, тревога.

Кроме того, характерным было наличие тяжелой соматической патологии, нередко с признаками полиорганной недостаточности. Поражение печени выявлялось в 100% случаев, поджелудочной железы — в 77%, алкогольная кардиомиопатия — в 43%, пневмония — в 14%, нефропатия — в 82%, ишемическая болезнь сердца — в 8%. У 30% пациентов перед поступлением отмечались развернутые судорожные припадки.

Лечили 100 больных, из них 50 (все мужчины, средний возраст 52 года) составили основную группу, в которой, помимо традиционной базисной терапии, назначался мексидол. Результаты сравнивали с показателями в контрольной группе из 50 больных, сопоставимой по возрасту и основным проявлениям заболевания, получавших традиционное лечение. В составе комплексной терапии мексидол назначали внутривенно капельно по 400 мг (8 мл) в изотоническом растворе хлорида натрия (200 мл) 2 раза в сутки коротким курсом — в течение первых 5–7 дней с момента поступления в отделение.

Базисная терапия в обеих группах была идентичной и включала лекарственные средства детоксикации и седации, витамины, симптоматические средства. Если не было противопоказаний, назначали также β -адреноблокатор анаприлин и α_2 -агонист адренорецепторов клофелин.

При оценке эффективности учитывали общее клиническое и психическое состояние пациентов, соматовегетативные и психопатологические проявления синдрома отмены алкоголя, сроки купирования психотических расстройств, наличие осложнений, летальность. Постоянно контролировали частоту и характер пульса, АД, дыхание, центральное венозное давление, почасовой диурез, ЭКГ, количество вводимых лекарственных средств. Лабораторный мониторинг включал общие анализы крови и мочи, а также такие биохимические показатели, как билирубин и ферменты печени, общий белок, белковые фракции, креатинин, мочевины, амилаза сыворотки крови. Кроме того, оценивали переносимость препарата, частоту и характер побочных реакций.

Результаты и обсуждение

Результатом интенсивной терапии (основная группа) было исчезновение или уменьшение выраженности ведущих клинических симптомов на 3–4 дня раньше по сравнению с контрольной группой. В основной группе психоз протекал с более стабильными показателями гемодинамики в границах физиологических колебаний. О более быстром улучшении состояния пациентов в этих случаях свидетельствовало и уменьшение сроков их пребывания в палатах интенсивной терапии и реабилитации по сравнению с контролем — 5 и 11 сут соответственно. После назначения мексидола систолическое АД снизилось на 15%, диастолическое — на 10% и быстро нормализовалась частота пульса, причем эти показатели оставались стабильными в течение всего периода лечения.

Применение мексидола позволило снизить дозы ранее назначенных бензодиазепинов и барбитуратов на 25–30% и избежать побочных эффектов.

В контрольной группе редукция основных клинических симптомов была более продолжительной — 7 дней и более, а седативная терапия требовала коррекции и наращивания доз вводимых препаратов. У больных с исходной артериальной гипертензией и тахикардией показатели гемодинамики были неустойчивыми весь делириозный период. Ухудшение кровотока на периферии сопровождалось снижением оксигенации крови на 1–3%. Эти относительно небольшие изменения требовали пристального внимания врачей, особенно при наличии у больного ишемической болезни сердца и сопутствующей пневмонии. Длительно сохранявшееся возбуждение, нестабильность АД, тахикардия часто являлись признаками ухудшения состояния с развитием муссирующего делирия, аментации, а затем сопора и комы, что наблюдалось и у части больных контрольной группы. После купирования описанных расстройств в этой группе особенно выраженной и продолжительной была астения.

Превосходство комплексной терапии с мексидолом наиболее четко прослеживалось в динамике лабораторных показателей (рис. 1). В основной группе имела место стабилизация параметров, отражающих функциональное состояние печени и почек. В контрольной группе больных, получавших только стандартную терапию, отмечено незначительное, но все же повышение уровня билирубина и ферментов в печени на 2–3-й день лечения, что, вероятно, обусловлено побочным эффектом седативных препаратов на фоне алкогольного поражения печени. Известно, что заболевания печени влияют на скорость биотрансформации лекарственных средств. В группе пациентов, получавших мексидол, прослеживалось его отчетливое гепатопротективное действие: уже на 5-е сутки лечения при лабораторном мониторинге отмечалась нормализация содержания билирубина и трансаминаз сыворотки крови, тогда как в контрольной группе соответствующие изменения свидетельствовали лишь о приближении показателей к норме на 10-й день. Нарастающее повышение уровня креатинина сыворотки крови отмечено у 22% больных контрольной группы, а в группе получавших мексидол только у 2%. Повышение активности панкреатических ферментов крови до лечения отмечалось у 82% больных. По истечении первых суток терапии в обеих группах наблюдалась недостаточная тенденция к снижению этого показателя. Активность панкреатической амилазы нормализовалась в основной группе к 3-м суткам, а в контрольной на 7-е.

У больных, получающих мексидол, прослеживалась четкая тенденция к более быстрому исчезновению по сравнению с контрольной группой ряда признаков поражения сердечно-сосудистой системы. Так, включение мексидола в комплексную терапию приводило, по данным ЭКГ-мониторинга, к значительному уменьшению частоты эпизодов безболевой ишемии миокарда (критериями переходящей ишемии миокарда считали горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST, а также его подъем на 1 мм и более через 0,08 с после точки j), снижению риска возникновения желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолии, нормализации частоты сердечных сокращений (рис. 2). Особое внимание уделялось ин-

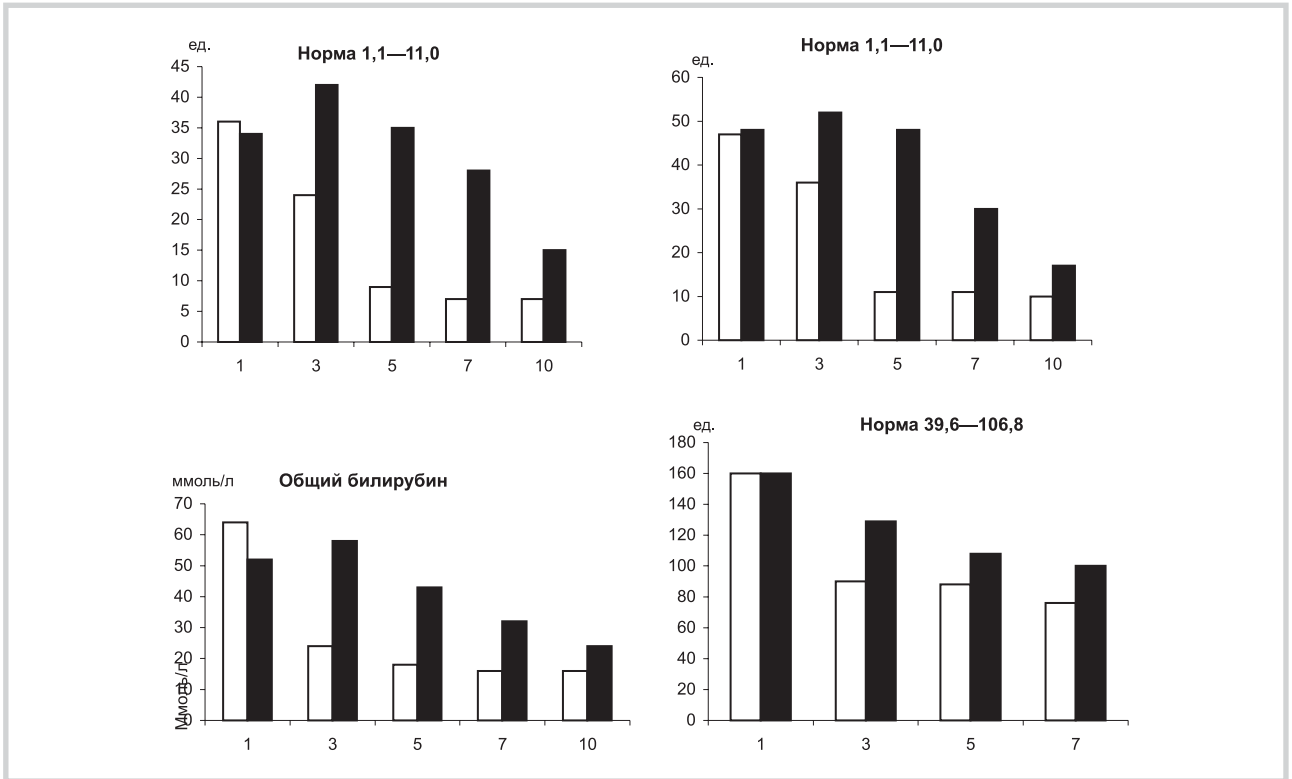


Рис. 1. Динамика средних значений биохимических показателей в основной (светлые столбцы) и контрольной (темные) группах. По горизонтали — дни лечения.

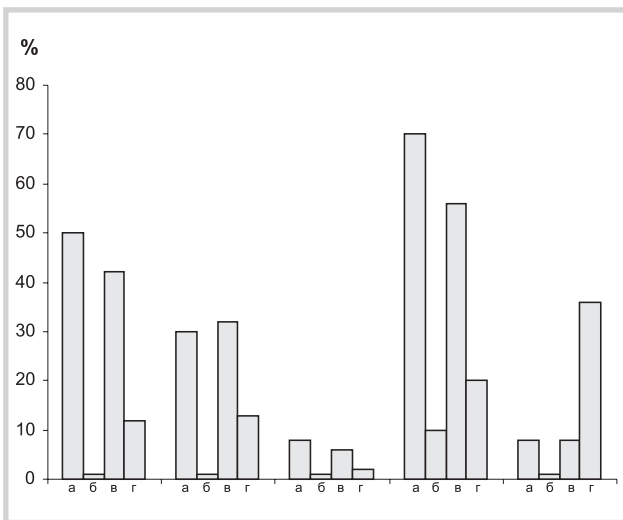


Рис. 2. Изменения, выявленные при ЭКГ-мониторинге в основной и контрольной группах. I — эпизоды безболевого ишемии; II — одиночные желудочковые экстрасистолы; III — парные желудочковые экстрасистолы; IV — суправентрикулярные экстрасистолы; V — удлинение интервала Q—T; а — основная группа до лечения, б — после лечения, в — контрольная группа до лечения, г — после лечения.

тервалу Q—T, роль которого как предиктора фатальных нарушений ритма и возникновения внезапной смерти общеизвестна. Поскольку его длительность зависит от частоты сердечных сокращений и пола пациента мы использовали не абсолютную, а корри-

гированную величину, которую рассчитывали по формуле Базетта. Частота увеличения интервала Q—T напрямую зависела от тяжести состояния больного: чем тяжелее протекал синдром отмены алкоголя, тем чаще встречался увеличенный интервал Q—T. Чаще всего его удлинению сопутствовали синусовая тахикардия, суправентрикулярная и желудочковая (причем высоких градаций) экстрасистолия. На протяжении всего периода наблюдения в основной группе — на фоне введения мексидола значения Q—T были близки к нормальным, тогда как в контрольной группе вырастали, несмотря на коррекцию электролитов крови препаратами магния и калия, применение β -блокатора анаприлина (см. рис. 2).

Особая тяжесть состояния при синдроме отмены алкоголя отмечалась при наличии пневмонии у пациентов с мусситирующим делирием. Согласно нашим наблюдениям, поражения легких у этих больных возникали рано — на 4—6-й день пребывания в палате интенсивной терапии. Основными предрасполагающими к развитию пневмонии факторами были расстройства гемодинамики, в основе которых лежат уменьшение объема циркулирующей крови, спазм периферических сосудов, повышение вязкости крови, функциональная неполноценность миокарда (алкогольное поражение сердца), а также нарушения внешнего дыхания — уменьшение глубины при увеличении частоты, снижение жизненной емкости легких (центрального генеза). Все это приводит к нарушению газообмена и к гипоксии. Типичное клиническое течение (повышение температуры тела, озноб,

Частота осложнений и летальность в изученных группах пациентов

Параметр	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Вторичные осложнения	1	2	10	20
мусситирующий делирий	1	2	4	8
энцефалопатия Вернике	0	—	1	2
нозокомиальная пневмония	0	—	3	6
отек головного мозга	0	—	1	2
острая почечная недостаточность	0	—	1	2
Число умерших	0	—	1	2

боли в грудной клетке и пр.) не было характерно. В ряде случаев начало болезни симулировало острую хирургическую патологию брюшной полости. У большинства пациентов были стертые формы начала заболевания. Клинически выявлялись одышка, тахикардия, глухость тонов сердца, нестабильность АД, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры. При аускультации в легких определялись признаки бронхоспазма или ослабления дыхания, необильная крепитация над очагом поражения (реже чем в 50% случаев), а в дальнейшем нарастающая картина их отека. Нарушения периферического кровообращения наблюдались у всех больных с мусситирующим делирием, осложненным пневмонией, они проявлялись бледностью кожных покровов, их холодностью, «мраморностью» и акроцианозом. Одним из критериев нарушений микроциркуляции служило увеличение разницы между центральной и периферической температурой (парамембранально-кожного градиента температуры). Рентгенологической особенностью было наличие двусторонних множественных фокусов средних и крупных размеров; отмечалась выраженная тенденция к их сливанию и последующему распаду.

Лучшими результаты лечения пневмоний были при использовании комбинации антибактериальных средств с мексидолом. В основной группе больных — получавших мексидол не было ни одного случая развития нозокомиальной пневмонии, тогда как в контрольной их частота составила 6%. Эти данные отражены в таблице. Из нее также видно снижение летальности в основной группе: среди получавших мексидол случаев смерти не было, а в контрольной — летальность составила 2%. Мексидол позволил также уменьшить количество тяжелых осложнений нозоко-

миальной пневмонии, отека головного мозга, мусситирующего делирия, острой почечной недостаточности и др. (см. таблицу).

Все сказанное привело к более быстрому купированию психоза в основной группе по сравнению с контрольной и соответственно уменьшению длительности пребывания пациентов в палате интенсивной терапии и реанимации: в основной группе 5 сут, в контрольной 11 сут.

Мексидол хорошо переносился больными, не только не вызывая каких-либо побочных эффектов, но и заметно улучшая субъективное самочувствие. Отрицательных лекарственных взаимодействий мексидола при фармакотерапии базисными средствами нами зарегистрировано не было.

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что включение в комплексную терапию алкогольного делирия мексидола вызывает выраженный клинический эффект, проявляющийся в возможности купирования психоза в более сжатые сроки с наименьшим количеством побочных эффектов и осложнений, даже у соматически отягощенных больных. Препарат обладает широкой терапевтической активностью. Сочетанное назначение его с бензодиазепинами дает возможность снизить купирующую дозу последних, избежать их побочных эффектов, плавно ускорить выход из психоза без последующей астении, существенно повысить компенсаторные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек и поджелудочной железы. Предлагаемый метод использования мексидола прост и безопасен. Это позволяет рекомендовать его включение в комплекс лечения больных с осложненными алкогольными психозами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Основные биохимические механизмы алкогольной и наркотической зависимости. М 2002.
2. Афанасьев В.В. Острая интоксикация этиловым алкоголем. М, Интермедика 2002.
3. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М: НИИ фармакологии РАМН 2003.
4. Иванец Н.Н. Руководство по наркологии. М: Медпрактика 2002.
5. Иванец Н.Н., Стрелец Н.В., Даренский И.Д. Лечение алкоголизма, наркоманий, токсикоманий (в таблицах). М: Анахарсис 2002.
6. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний. М 2002.
7. Назаров И.П. Интенсивная терапия критических состояний (лекционный курс). Красноярск 2002; 1—2.
8. Пятницкая И.Н. Наркомании (руководство для врачей). М 1994.
9. Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф. Наркология. М 2000.
10. Шабанов П.Д. Основы наркологии. Ст-Петербург 2002.

Поступила 08.08.06